

Filipe Manuel Pereira de Carvalho Peralta

# **Síntese de homoazanucleósidos potencialmente bioativos:**

*metodologias de introdução de bases heterocíclicas*



*Tese submetida à Faculdade de Ciências da Universidade do Porto para a obtenção do  
grau de Mestre em Química*

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO  
DEZEMBRO / 2010

Filipe Manuel Pereira de Carvalho Peralta

# **Síntese de homoazanucleósidos potencialmente bioactivos:**

*metodologias de introdução de bases heterocíclicas*



*Tese submetida à Faculdade de Ciências da Universidade do Porto para a obtenção do  
grau de Mestre em Química*

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO  
DEZEMBRO / 2010

**Página de dedicatória**

*À minha MÃE, Goretti*

*À minha Irmã, Andreia*

*Ao meu Pai*

*Às minhas melhores Amigas Carla Martins e Miriam Silva*

***Dedico-vos o meu trabalho de investigação como forma de  
agradecimento por fazerem parte da minha vida e serem a minha família.***

***Sem vocês a minha vida seria incompleta.***

***ADORO-VOS MUITO***

## **Página de agradecimentos**

*À professora Doutora Maria Luísa Cardoso do Vale, por todo o apoio durante e na parte final deste trabalho e, também, no ano de 2008/2009 pelas sugestões e ideias que me deu durante o meu estágio em França. Obrigado pela forma brilhante como vê e ensina a química orgânica e pela paciência que teve comigo e com as minhas dúvidas.*

*Ao professor Doutor José Enrique Rodríguez-Borges, pela ajuda no pensamento sobre mecanismos e reacções de química orgânica e pelos ensinamentos transmitidos durante este ano todo.*

*A todos os professores, não só de química orgânica, mas de todo o departamento de química e bioquímica da FCUP por todos os ensinamentos transmitidos, mas principalmente ao professor Doutor Joaquim Carlos Gomes Esteves da Silva, pela entrada e colaboração no projecto da Luciferase.*

*De entre todos os meus professores deste mesmo departamento gostaria de citar professores marcantes para mim, para além dos referidos, o professor Doutor Engenheiro Carlos Corrêa, professor Doutor Engenheiro Ribeiro da Silva, a professora Doutora Maria Clara Basto, a professora Doutora Maria de Fátima Martins, a professora Doutora Maria Augusta Oliveira, o professor Doutor Jorge Gonçalves, o professor Doutor Paulo Almeida.*

*Mais uma vez às minhas melhores amigas Carla Martins e Miriam Silva por serem grandes amigas e estarem sempre dispostas a ouvir-me e a fazerem-me participar em todos os bons e maus momentos das suas vidas.*

*Aos meus colegas de laboratório das linhas 1 e 2 da Química Orgânica, em especial Fábio Rizzo Aguiar, Sandra Silva, Carlos Sousa, Cidália Pereira, Joana Reis, Joana Matos e Sílvia Maia.*

*De uma forma geral a todas as pessoas que de forma directa ou indirecta serviram para me tornar a pessoa que sou hoje.*

*Não esquecendo também de agradecer ao CIQ – Centro de Investigação em Química do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, que me proporcionou todas as condições para a realização do meu trabalho experimental.*

## Resumo

O presente trabalho de investigação com o tema: “Síntese de homoazanucleósidos potencialmente bioactivos: metodologias de introdução de bases heterocíclicas” – faz parte de um projecto do grupo de *Síntese Orgânica de Compostos Bioactivos* (linha 1) do Centro de Investigação em Química (CIQ) da Universidade do Porto.

O objectivo principal deste projecto consistia na síntese de homoazanucleósidos com potencial actividade anti-vírica e antineoplásica a partir dos correspondentes aza-biciclos.

Assim, inicialmente, procedeu-se à síntese dos aza-biciclos pretendidos por reacções de aza-Diels-Alder entre a imina, resultante da reacção entre o glioxilato de 8-fenilneomentilo e a *S*-feniletanamina, e o ciclopentadieno para formar o aza-biciclo único (*Aducto 6*). O aducto formado foi reduzido com LAH, dando origem ao correspondente aminoálcool **7**. Estas reacções ocorreram com rendimentos satisfatórios.

Para a introdução das bases heterocíclicas neste aminoálcool foram testados vários métodos (*via* mesilação, *via* amidato e reacção de Mitsunobu). No entanto, nenhum deles foi bem sucedido tendo-se somente num dos casos (Mitsunobu) obtido o composto pretendido mas com um rendimento baixo.

Face a estes resultados delineou-se outra metodologia de síntese, metodologia esta que envolveria mais dois passos reaccionais. Começou-se por di-hidroxilar o aza-biciclo (*aducto 6*) e, posteriormente, efectuou-se a cisão oxidativa da ligação C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Procedeu-se à protecção dos grupos hidroxilo do anel pirrolidínico resultante usando cloreto de *terc*-butildifenilsilano, tendo-se obtido o produto pretendido com bons rendimentos.

Para a obtenção dos azanucleósidos alvo era ainda necessário efectuar a redução deste derivado pirrolidínico e proceder, posteriormente, à introdução das bases. As várias tentativas de redução foram no entanto, infrutíferas, já que se verificou que a reacção ou não ocorria, ou ocorria simultaneamente a remoção de um dos grupos protectores.

Ensaio realizado em paralelo com o aducto derivado da benzilamina (em vez da *S*-feniletanamina) demonstraram que o insucesso de algumas das metodologias usadas se deve provavelmente ao impedimento estereoquímico provocado pela presença do grupo metilo do *S*-feniletano ligado ao azoto.

## Abstract

This research : "Synthesis of potentially bioactive homoazanucleosides: methodologies for the introduction of heterocyclic bases" - is part of an Organic Synthesis of Bioactive Compounds group project (line 1) from the Centro de Investigação em Química (CIQ) in Universidade do Porto.

The main objective of this project was to synthesize the homoazanucleosides with potential antiviral and antineoplastic activity from the aza-bicyclic corresponding.

That way, initially, it was carried out a synthesis of the aza-bicyclic pursued by reactions of aza-Diels-Alder and the imine, resulting from the reaction of 8-phenylneomenthyl glyoxylate and *S*-phenylethylamine, and also the Cyclopentadiene to form aza-bicyclo (adduct **6**).

The produced adduct was reduced with LAH, turning into an aminoalcohol corresponding. These reactions occurred with sustainable yield.

To introduce these heterocyclic bases in the aminoalcohol several methods were tested. Even though, none of these procedures was successful, as there was only one case where the desired compound was obtained but with a small yield. Based on these unsuccessful results, another synthesis method took place, including more reaction stages.

So, the aza-bicyclic was initially di-hydroxylated and then an oxidative scission between C5-C6 was made. This was followed by the protection of the hydroxyl groups of the resulting pyrrolidine using *tert*-butyldiphenylsilane chloride, and the expected product was obtained, this time with an outstanding revenue.

To obtain azanucleosides some other procedures had to be tested, like for example: the reduction of the pyrrolidine derivative and, later, proceed to the introduction of the bases.

However, all these reduction attempts were unsuccessful, once it was considered that the reaction did not occur, or would occur but with the elimination of one of the protecting groups.

Conclusion was that none of the synthesis methods was practicable to obtain the intended homoazanucleosides.

Experiments conducted at the same time with the benzylamine adduct (instead of *S*-phenylethylamine) showed that the unsuccessfulness of some methods was due to stereochemical hindrance caused by the methyl group found in the *S*-phenylethylamine linked to nitrogen atom.

## **Índice**

ÍNDICE DE FIGURAS	1
ÍNDICE DE ESQUEMAS	2
ÍNDICE DE TABELAS	3
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	4

## **1. ÂMBITO DO PROJECTO, OBJECTIVOS E PLANO DE TRABALHOS**

1.1. Âmbito do projecto	7
1.2. Objectivos	8
1.3. Plano de trabalho	9

## **2. INTRODUÇÃO**

2.1. Cancro	11
2.1.1. O que é o cancro?	11
2.1.2. Factores de risco de cancro	12
2.1.3. Métodos de tratamento do cancro disponíveis	13
Quimioterapia	13
2.1.4. Compostos com actividade anti-neoplásica	14
2.2. HIV	16
2.2.1. História do VIH	16
2.2.2. Medicamentos existentes para o controlo do avanço do vírus da SIDA	17
2.3. Compostos com potencial actividade anti-vírica e anti-neoplásica	18
2.4. Análogos de Nucleósidos	22
2.4.1. Síntese assimétrica	24
2.4.1.1. Substratos quirais	25
2.4.1.2. Auxiliares quirais	27
2.4.1.3. Reagentes quirais	28
2.4.1.4. Catalisadores quirais	29
2.4.2. Reacções de aza-Diels-Alder em Síntese Assimétrica	30
2.5. Metodologias de introdução de bases heterocíclicas	33
2.5.1. Introdução de bases heterocíclicas <i>via</i> mesilação	33
2.5.2. Introdução de bases heterocíclicas <i>via</i> intermediário triflato	34
2.5.3. Introdução de bases heterocíclicas <i>via</i> reacção de Mitsunobu	35

<b>3. DISCUSSÃO DE RESULTADOS</b>	
3.1. Síntese de álcoois quirais	37
3.1.1. Síntese do (–)-8-fenilmentol	37
3.1.2. Síntese do (+)-8-fenilneomentol	38
3.2. Síntese do Glioxilato de 8-fenilneomentilo (5)	39
3.3. Reacção de aza-Diels-Alder: síntese do (1 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-feniletil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (aducto 6)	39
3.4. Redução do aducto 6: síntese do ((1 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-1-feniletil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-il)metanol (aminoálcool 7)	41
3.5. Síntese dos homoazanucleósidos	42
3.5.1. Introdução de bases heterocíclicas no aminoálcool 7	42
3.5.1.1. Tentativa de introdução da base <i>via</i> Mesilação	43
3.5.1.2. Tentativa de introdução de base <i>via</i> Reacção de Mitsunobu	44
3.5.1.3. Tentativa de introdução de base heterocíclica <i>via</i> formação de triflato	45
3.5.2. Introdução de bases no composto 7b	46
3.5.2.1. Tentativa de introdução de bases heterocíclicas <i>via</i> Mitsunobu	47
3.5.2.2. Tentativa de introdução de bases heterocíclicas <i>via</i> Amidato	47
3.6. Metodologia alternativa de síntese dos homoazanucleósidos pretendidos	48
3.6.1. Di-hidroxilação do aducto 6	49
3.6.2. Síntese do composto 13	50
3.6.3. Reacção de protecção dos grupos hidroxilo do composto 13	51
3.6.4. Tentativa de redução do composto 14. Obtenção do novo aminoálcool	52
<b>4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b>	54
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	
5.1. Aspectos Gerais	56
5.2. Síntese do 8-fenilneomentol (3)	58
5.2.1. Síntese da 8-fenilmentona (2) a partir do 8-fenilmentol (1)	58
5.2.2. Redução de 2 com L-Selectride para obter o 8-fenilneomentol (3)	59
5.3. Síntese do Glioxilato de 8-fenilneomentilo (5)	60
5.3.1. Formação do Acrilato de 8-fenilneomentilo (4)	60
5.3.2. Obtenção do Glioxilato de 8-fenilneomentilo (5)	61
5.4. Reacção de aza-Diels-Alder para obtenção do Aducto 6	62



5.5. Redução do Aducto <b>6</b> com LiAlH <sub>4</sub>	<b>64</b>
5.6. Reacções com o aminoálcool racémico exo <b>7b</b>	<b>65</b>
5.6.1. Reacção de Mitsunobu	<b>65</b>
5.6.2. Introdução de bases <i>via</i> amidato	<b>67</b>
5.6.2.1. Síntese do amidato <b>18</b>	<b>67</b>
5.6.2.2. Tentativa de introdução da base 6-cloropurina no amidato <b>18</b>	<b>68</b>
5.7. Di-hidroxilação do Aducto <b>6</b>	<b>69</b>
5.8. Síntese do composto <b>13</b>	<b>70</b>
5.9. Síntese do composto <b>14</b>	<b>72</b>
5.10. Tentativas de redução do composto <b>14</b>	<b>74</b>
 <b>APÊNDICES</b>	 <b>77</b>
 <b>Espectros</b>	 <b>78</b>
 <b>6. LISTAGEM DE REFERÊNCIAS</b>	 <b>93</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Homoazanucleósido (análogo de nucleósido)	<b>8</b>
<b>Figura 2</b> – Análogos da pirimidina (antineoplásicos)	<b>15</b>
<b>Figura 3</b> – Análogos da purina (antineoplásicos)	<b>15</b>
<b>Figura 4</b> – Ciclo de vida do VIH	<b>18</b>
<b>Figura 5</b> – Exemplos de análogos de nucleósidos inibidores da transcriptase reversa	<b>18</b>
<b>Figura 6</b> – Exemplos de inibidores da transcriptase reversa que não são análogos de nucleósidos	<b>19</b>
<b>Figura 7</b> – Ilustração da transcrição do ARN para ADN pela transcriptase reversa	<b>19</b>
<b>Figura 8</b> – Exemplos de inibidores da protéase	<b>20</b>
<b>Figura 9</b> – Exemplos de inibidores de fusão	<b>21</b>
<b>Figura 10</b> – Estrutura geral de análogo de nucleósido com base pirimidínica, com indicação local das alterações de átomos ou grupos funcionais que podem modular a actividade do nucleósido final.	<b>23</b>
<b>Figura 11</b> – Estrutura geral de análogo de nucleósido com base purínica , com indicação local das alterações de átomos ou grupos funcionais que podem modular a actividade do nucleósido final.	<b>23</b>
<b>Figura 12</b> – Diastereoisómero <i>syn</i> (c)	<b>27</b>
<b>Figura 13</b> – Controlo da selectividade pelo uso de um reagente quiral	<b>30</b>
<b>Figura 14</b> – Formação de cicloaductos por reacção de aza-Diels-Alder	<b>33</b>
<b>Figura 15</b> – Desvios químicos característicos do Aducto (6)	<b>42</b>
<b>Figura 16</b> – Aminoálcoois utilizados para tentativa de introduções de bases heterocíclicas	<b>48</b>

## Índice de esquemas

<b>Esquema 1:</b> Plano de trabalhos previsto para a síntese pretendida.	9
<b>Esquema 2:</b> Segundo Plano de trabalhos proposto para a síntese pretendida.	10
<b>Esquema 3:</b> Uso de substratos quirais em síntese assimétrica	27
<b>Esquema 4:</b> Uso de auxiliares quirais em síntese assimétrica	28
<b>Esquema 5:</b> Redução de cetonas com ajuda de um reagente quiral	29
<b>Esquema 6:</b> Síntese assimétrica <i>via</i> catalisador quiral	30
<b>Esquema 7:</b> <i>Via</i> de síntese para obtenção de iminas de glioxilatos quirais	32
<b>Esquema 8:</b> Reacção de mesilação	34
<b>Esquema 9:</b> Substituição nucleófila no mesilato	36
<b>Esquema 10:</b> Formação do triflato	36
<b>Esquema 11:</b> Mecanismo da reacção de Mitsunobu	37
<b>Esquema 12:</b> Reacção de Mitsunobu utilizada na introdução de uma base heterocíclica	38
<b>Esquema 13:</b> Obtenção do (-)-8-fenilmentol	39
<b>Esquema 14:</b> Redução da 8-fenilmentona a (-)-8-fenilmentol	39
<b>Esquema 15:</b> Síntese do (+)-8-fenilneomentol a partir do (-)-8-fenilmentol	40
<b>Esquema 16:</b> Síntese do acrilato e glioxilato de 8-fenilneomentilo	41
<b>Esquema 17:</b> Síntese do aducto <b>6</b>	41
<b>Esquema 18:</b> Reacção de redução do Aducto <b>6</b>	43
<b>Esquema 19:</b> Mecanismo de redução de ésteres com $\text{LiAlH}_4$	43
<b>Esquema 20:</b> Introdução da base heterocíclica <i>via</i> mesilação	45
<b>Esquema 21:</b> Produtos formados aquando da mesilação de <b>7</b>	46
<b>Esquema 22:</b> Introdução de bases heterocíclicas <i>via</i> reacção de Mitsunobu	46
<b>Esquema 23:</b> Formação do triflato a partir do aminoálcool e do anidrido tríflico	47
<b>Esquema 24:</b> Introdução de bases heterocíclicas no <i>via</i> reacção de Mitsunobu	49
<b>Esquema 25:</b> Tentativa de introdução de bases heterocíclicas <i>via</i> amidato	49
<b>Esquema 26:</b> Di-hidroxilação do Aducto <b>6</b>	51
<b>Esquema 27:</b> Mecanismo da di-hidroxilação do aducto <b>6</b> com $\text{OsO}_4$	51
<b>Esquema 28:</b> Cisão oxidativa do aducto di-hidroxilado e redução do respectivo composto pirrolidínico	52
<b>Esquema 29:</b> Cisão oxidativa do diol vicinal e redução do dialdeído	53
<b>Esquema 30:</b> Reacção de protecção dos grupos hidroxilo, por di-sililação	53
<b>Esquema 31:</b> Sililação de um álcool primário	54
<b>Esquema 32:</b> Reacção de redução do composto <b>14</b>	54

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Síntese da 8-fenilmentona	60
<b>Tabela 2:</b> Síntese da 8-fenil <i>neomentol</i> ( <b>3</b> )	61
<b>Tabela 3:</b> Reacções de aza-Diels-Alder	65
<b>Tabela 4:</b> Síntese do aminoálcool <b>7a</b>	67
<b>Tabela 5:</b> Reacção de di-hidroxilação do Aducto <b>6</b>	71
<b>Tabela 6:</b> Síntese do composto <b>13</b>	73
<b>Tabela 7:</b> Síntese do composto <b>14</b>	75
<b>Tabela 8:</b> Resultados obtidos para as tentativas de redução do composto <b>14</b>	78

## Lista de abreviaturas e símbolos

$\eta$	- Rendimento em %
$[\alpha]_D$	- Poder rotatório específico
$^{13}\text{C}$ -RMN	- Ressonância magnética nuclear de carbono
$^1\text{H}$ -RMN	- Ressonância magnética nuclear de próton
8-FNM	- 8-fenil <i>neomentil</i>
ADN	- Ácido desoxirribonucleico
<i>Anti</i>	- Grupo funcional situado estereoquimicamente mais afastado de um outro grupo tomado como referência.
Aq	- Aquoso
Ar. / Arom.	- Grupo funcional aromático
ARN	- Ácido ribonucleico
ATA = TFA	- Ácido trifluoroacético
Bn	- Grupo benzilo
Bz	- Grupo benzoílo
Mes-Cl	- Cloreto de Mesilo / Cloreto de metanosulfonilo
CPD	- Ciclopentadieno
C <sub>q</sub>	- Carbono quaternário
d	- Duplete
DBU	- 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno
dd	- Duplo duplete
DEAD	- Azo-dicarboxilato de dietilo
DEPT	- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL	- Hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	- 4-Dimetilaminopiridina
DMF	- Dimetilformamida
E2	- Eliminação bimolecular
e.d.	- Excesso diastereomérico
e.e.	- Excesso enanteomérico
eq.	- Equivalentes estequiométricos
Exp.	- Experiência
FTBA	- Fluoreto de tetrabutylamónio
g	- Grama

h.	- hora
Hex	- Hexano
HMQC	- Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
Hz	- Hertz
<sup>i</sup> Pr-	- Iso-propilo
KO <sup>t</sup> Bu	- <i>terc</i> -Butóxido de Potássio
L	- Litro
LDA	- Diisopropilamida de lítio
M	- Molaridade
Mes-	- Grupo Mesilo, metilsulfonilo
min.	- Minuto
mL	- Mililitro
mmol	- Milimole
mol	- Mole
n.d.	- Não determinado
NB	- Base azotada heterocíclica
NOMM	- <i>N</i> -Óxido de metilmorfolina
°C	- Graus Celsius
p. ex.	- por exemplo
p.a.	- para análise
P.f.	- Ponto de fusão
ppm	- Partes por milhão
q	- Quarteto
R <sub>f</sub>	- Factor de retenção
s	- Singleto
S3A	- Moléculas Sieves ou filtros moleculares de 3Å.
SEP	- Substância Enantiomericamente Pura
<i>Syn</i>	- Grupo funcional situado estereoquimicamente mais próximo de um outro grupo tomado como referência
sl	- Singleto largo
S <sub>N</sub> 2	- Substituição nucleófila bimolecular
t.a.	- Temperatura ambiente
t	- Tripleto
TBDPS	- Grupo <i>terc</i> -butil-difenilsililo

TFBE	- Eterato de trifluoreto de boro
TLC	- Cromatografia em camada fina
TMS	- Tetrametilsilano
Ts- = Tos-	- Tosilo = <i>p</i> -Toluenosulfonilo
VIH	- Vírus da Imunodeficiência Humana
$\Delta$	- Aquecimento
$\delta_C$	- Desvio químico (ppm) em $^{13}\text{C}$ -RMN
$\delta_H$	- Desvio químico (ppm) em $^1\text{H}$ -RMN

## 1. Âmbito do projecto, Objectivos e plano de trabalho

### 1.1. Âmbito do projecto

O presente trabalho foi realizado no âmbito do 2º ciclo de estudos em Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, e foi orientado pela **Professora Doutora Maria Luísa Cardoso do Vale**.

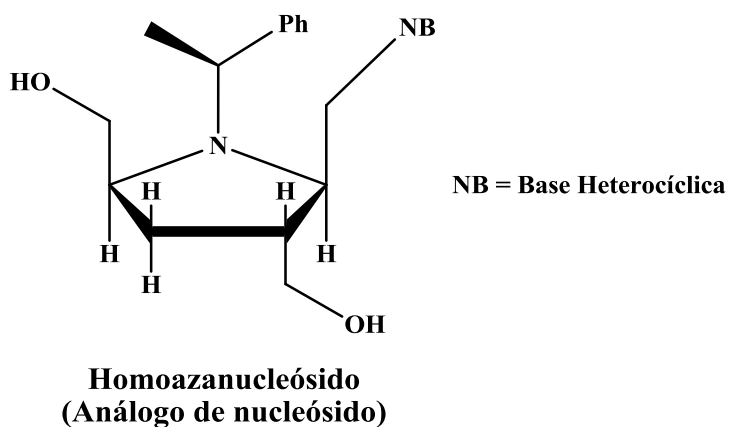
A presente investigação insere-se num projecto relacionado com a síntese de análogos de nucleósidos de interesse com potencial actividade anti-vírica e anti-neoplásica que está a ser desenvolvido na linha de *Síntese Orgânica de Compostos Bioactivos* (linha 1) no Centro de Investigação em Química (CIQ) da Universidade do Porto.



## 1.2. Objectivos

A síntese orgânica moderna permite aqueles que nela trabalham a síntese e desenvolvimento de novas moléculas de interesse que poderão ter actividade biológica e ser aplicadas em novos fármacos que têm grande impacto no Mundo actual.

Neste contexto, o presente trabalho teve como objectivo a preparação de novos análogos de nucleósidos, como potenciais agentes anti-víricos e/ou anti-neoplásicos (ver estrutura genérica na figura 1).

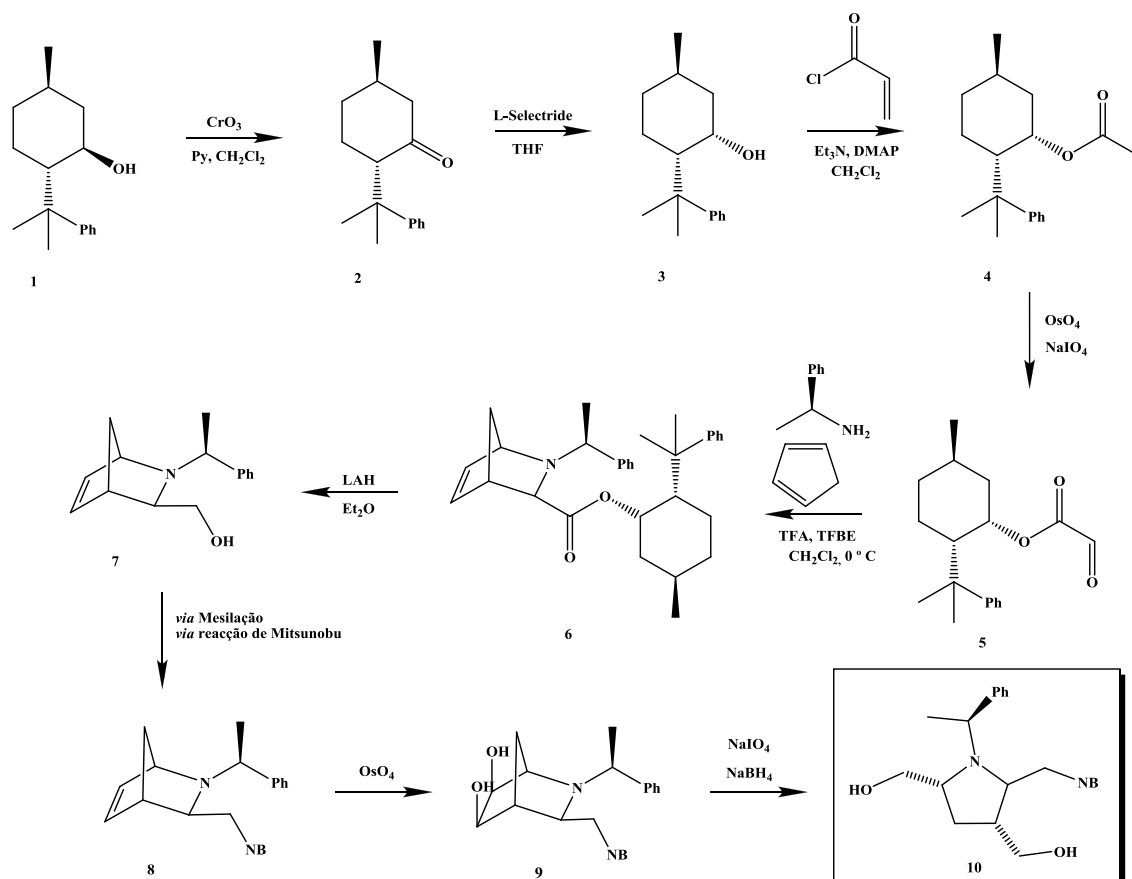


**Figura 1** – Homoazanucleósido (análogo de nucleósido)

Os compostos obtidos seriam posteriormente avaliados quanto à sua actividade biológica.

### 1.3. Plano de trabalho

Para cumprir os objectivos deste projecto elaborou-se o plano de trabalhos, seguidamente apresentado. A síntese dos homoozanucleósidos pretendidos (**10**) seria conseguida a partir de um precursor comum, o aminoálcool **7**. Este, por sua vez, seria obtido a partir do 8-fenilneomentilo (**3**) por uma série de reacções, já estudadas e optimizadas anteriormente no nosso grupo de investigação:



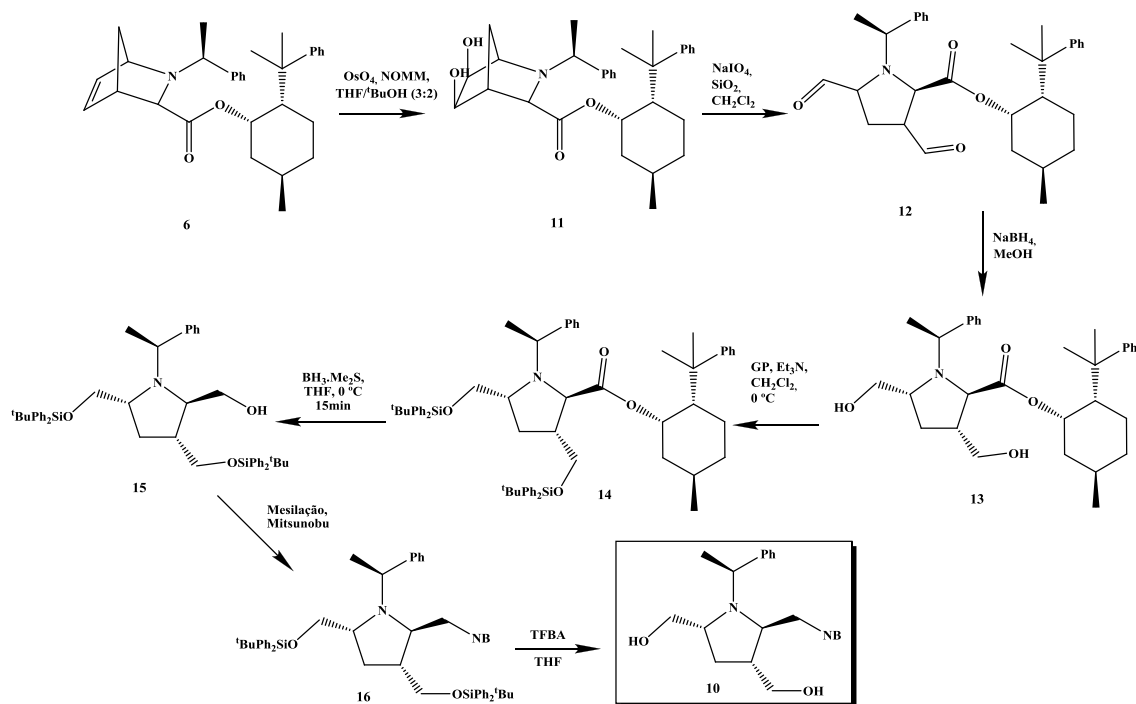
**Esquema 1:** Plano de trabalhos previsto para a síntese pretendida.

As reacções que levam à síntese do aducto **6** (1*R*, 3*exo*) já se encontram bem estudadas e optimizadas pelo nosso grupo de investigação.

O composto **10** obter-se-ia a partir do aminoálcool **7** onde, por substituição do grupo hidroxilo, seria introduzida uma base heterocíclica para dar origem a **8**. O composto **8** seria di-hidroxilado para dar origem a **9**. O último passo desta síntese seria

a cisão oxidativa do composto **9**, que daria origem ao seu dialdeído, que seria reduzido *in situ* para originar o composto **10**.

No entanto, os problemas encontrados aquando da introdução das bases heterocíclicas, na passagem do composto **7** para o **8**, levaram a que fossem feitas algumas alterações ao plano inicial de trabalhos conforme apresentado no esquema 2.



**Esquema 2:** Segundo Plano de trabalhos proposto para a síntese pretendida.

Nesta metodologia, proceder-se-ia inicialmente à di-hidroxilação do aducto **6** formando-se o composto **11**. Este, cisão oxidativa, daria origem ao dialdeído (**12**) que seria reduzido *in situ* para originar o composto di-hidroxiado aberto **13**. A protecção dos grupos hidroxilo usando cloreto de *tert*-butildifenilsililo, seguida de redução do grupo éster levaria à formação de **15**. Seguidamente, seriam introduzidas as bases heterocíclicas pretendidas e, após a remoção dos grupos *tert*-butildifenilsililo obter-se-iam os homoazanucleósidos pretendidos.

## **2. Introdução**

O presente projecto de investigação teve como objectivo principal a síntese de novos análogos de nucleósidos como potenciais agentes anti-víricos e/ou anti-neoplásicos. Torna-se, então, necessário abordar e explorar a temática do cancro e do VIH de forma clara e acessível, compreender o que são, as suas características, como se desenvolvem e em que medida se justifica a investigação de novos nucleósidos e seus análogos, as reacções envolvidas e a metodologia aplicada para a sua síntese, como meio de desenvolver fármacos cada vez mais eficazes no combate a estas duas enfermidades.

### **2.1.Cancro<sup>1-3</sup>**

No mundo inteiro, milhões de pessoas vivem com o diagnóstico de cancro sendo por isso a investigação constante nesta área de intervenção tão importante. Cada vez existe mais informação sobre as suas causas, a forma como se multiplica, ou seja, sobre a sua progressão. De há algum tempo para cá estão, também, a ser estudadas novas formas de o prevenir, detectar e tratar, tendo sempre em atenção a melhoria da qualidade de vida das pessoas com cancro, durante e após o tratamento.

#### **2.1.1. O que é o cancro?**

De uma forma simplista, o cancro ou massa tumoral é um agregado celular de células que proliferam de uma forma descontrolada e que resultam de uma única célula primitiva que perdeu a sua homeostasia, ou seja, a sua capacidade de se autoregular.

Em condições normais, as células crescem e dividem-se para formar novas células. No seu ciclo de vida, as células vão desempenhando as suas funções enquanto armazenam biomoléculas indispensáveis à sua manutenção. Assim que possuam todas as condições para que haja divisão celular, as células dividem-se de forma a originar duas células-filhas. Esta divisão é de extrema importância nos organismos pluricelulares – organismos constituídos por mais do que uma célula – pois assegura a manutenção dos tecidos através da renovação celular. Infelizmente, algumas vezes, este processo ordeiro e controlado de divisão corre mal, havendo a formação de células novas, sem que o organismo necessite e, ao mesmo tempo, as células velhas não morrem. As células em excesso formam um tumor ou massa tumoral. A divisão celular é regulada principalmente por dois genes: o gene supressor tumoral e o proto-oncogene. O gene

supressor tumoral, uma vez expresso, origina uma cascata de reacções que leva à morte programada da célula – apoptose. Pelo contrário, o proto-oncogene, uma vez expresso, estimula a célula a replicar-se. Estes dois genes são de extrema importância para manter a identidade celular. Mutações ao nível destes genes ou mesmo translocações destes genes ao longo do genoma podem ter efeitos nefastos para o organismo – formação de uma célula tumoral e eventualmente crescimento de uma massa tumoral.

Nem todos os tumores correspondem a cancro, existindo os tumores benignos (não cancerígenos) e os malignos (cancerígenos). Todos os dias no nosso organismo muitas células tornam-se tumorais, isto é, iniciam a sua divisão descontroladamente. Porém, o nosso sistema imunitário é capaz de reconhecer que as células estão descontroladas, na medida em que estas exibem açúcares específicos na sua superfície celular, sendo este sinal reconhecido pelas células do sistema imunitário. Algumas destas células tumorais podem sofrer processos de apoptose (morte celular programada) ao reconhecerem modificações na sua homeostasia, travando o desenvolvimento tumoral.

As células dos tumores malignos podem invadir e danificar os tecidos e órgãos circundantes; podem, ainda, libertar-se do tumor primitivo e entrar na corrente sanguínea ou no sistema linfático – causam assim uma metástase das células cancerígenas, a partir do cancro original (tumor primário), formando novos tumores noutros órgãos.

### **2.1.2. Factores de risco de cancro**

Não existe uma causa específica para a existência de tão variado número de cancros. A investigação consegue comprovar que determinados factores aumentam a probabilidade de uma pessoa vir a desenvolver cancro. Globalmente, os factores de risco mais comuns, para o cancro, são o tabaco, a exposição excessiva a luz solar e a radiação ionizante, manipulação de determinados produtos químicos e outras substâncias, contacto com alguns vírus e bactérias, abuso do álcool, uma dieta pobre em nutrientes, falta de actividade física ou excesso de peso.

### **2.1.3. Métodos de tratamento do cancro disponíveis**

O plano de tratamento do cancro depende, essencialmente, do estágio da doença e do tipo de tratamento a efectuar.

A maioria dos planos de tratamento inclui cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e terapia biológica (imunoterapia). Alguns envolvem terapêutica hormonal ou biológica. Adicionalmente, pode ser usado o transplante de células estaminais (indiferenciadas), para que o doente possa receber doses muito elevadas de quimioterapia ou radioterapia.<sup>4</sup>

Constituindo este projecto um trabalho de investigação em química, vamos fazer uma abordagem sucinta da quimioterapia e sua contribuição para o tratamento do cancro.

#### **Quimioterapia**

A quimioterapia consiste na utilização de fármacos, para eliminar as células cancerígenas. A quimioterapia pode ser constituída apenas por um fármaco, ou por uma associação medicamentosa. Os fármacos podem ser administrados oralmente, sob a forma de comprimidos, ou através de uma injeção intravenosa. Em qualquer das situações, os fármacos entram na corrente sanguínea e circulam por todo o organismo. Trata-se portanto, de um tratamento inespecífico onde as células do organismo são afectadas indistintamente pela acção destes fármacos (terapêutica sistémica).

A quimioterapia é, geralmente, administrada por ciclos de tratamento, repetidos de acordo com uma regularidade específica, que depende da situação clínica do paciente e dos próprios fármacos administrados. O tratamento pode ser feito durante um ou mais dias, existindo, depois, um período de latência, para recuperação, que pode variar desde alguns dias até mesmo algumas semanas, antes de fazer a próxima sessão de tratamento.

Os efeitos secundários da quimioterapia dependem, principalmente, dos fármacos e respectivas doses utilizadas, assim como a predisposição genética do próprio organismo. Em geral, os fármacos anti-cancerígenos afectam, essencialmente, células que se dividem continuamente e de uma forma relativamente rápida, como sejam:

- Elementos figurados do sangue: são as hemácias (glóbulos vermelhos) e os leucócitos (glóbulos brancos).
- Células dos cabelos/pêlos;
- Células do aparelho digestivo.

Alguns fármacos anti-cancerígenos podem, ainda, afectar a fertilidade feminina e masculina. No caso da mulher a acção de alguns fármacos utilizados na quimioterapia podem afectar a menstruação de forma a tornarem-se irregulares ou mesmo cessar e a longo prazo a mulher pode mesmo ficar infértil, ou seja, incapaz de engravidar.

Como não são conhecidos os efeitos secundários da quimioterapia no feto é aconselhável a utilização de métodos contraceptivos eficazes durante e após o tratamento. As gravidezes após um tratamento desta natureza requerem um acompanhamento e aconselhamento uma vez que há riscos de más-formações e abortos espontâneos.

Os efeitos secundários a longo prazo são raros, ainda assim, atendendo à falta de especificidade deste tipo abordagem terapêutica, o tratamento pode revelar-se eficaz no combate à neoplasia maligna em causa, mas em simultâneo pode induzir outras complicações e outras doenças variadas, como um novo cancro, nomeadamente em tecidos onde as células se renovam a uma taxa superior relativa a outras no organismo.

#### **2.1.4. Compostos com actividade anti-neoplásica<sup>26</sup>**

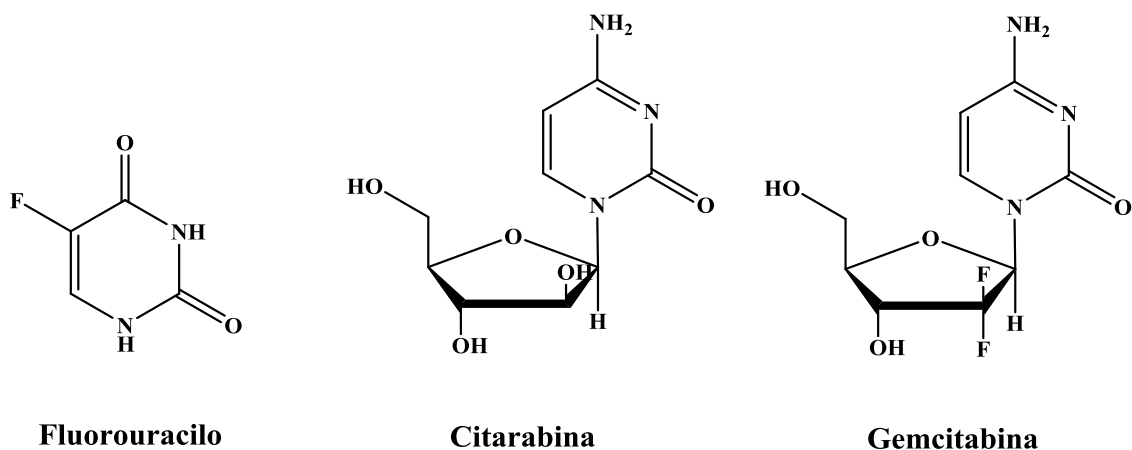
Os compostos anti-neoplásicos são substâncias que impedem o desenvolvimento, crescimento, e/ou proliferação de células tumorais malignas. Estas substâncias podem ser de origem natural, sintética ou semi-sintética.

Segundo o mecanismo de acção estes podem ser classificados como:

- Ciclos específicos: aqueles que actuam directamente a célula tumoral num determinado ciclo da divisão celular;
- Ciclos inespecíficos: são aqueles que afectam a célula durante todo seu ciclo de desenvolvimento.

Muitos dos compostos anti-neoplásicos são pro-fármacos, isto é, administra-se um medicamento menos tóxico, ou com melhores características farmacodinâmicas e, uma vez no organismo, este converte-se noutro fármaco mais eficaz, seguro e selectivo em relação ao seu alvo terapêutico.

Dos fármacos já existentes, podemos destacar os análogos da pirimidina (**figura 2**) e os análogos da purína (**figura 3**).



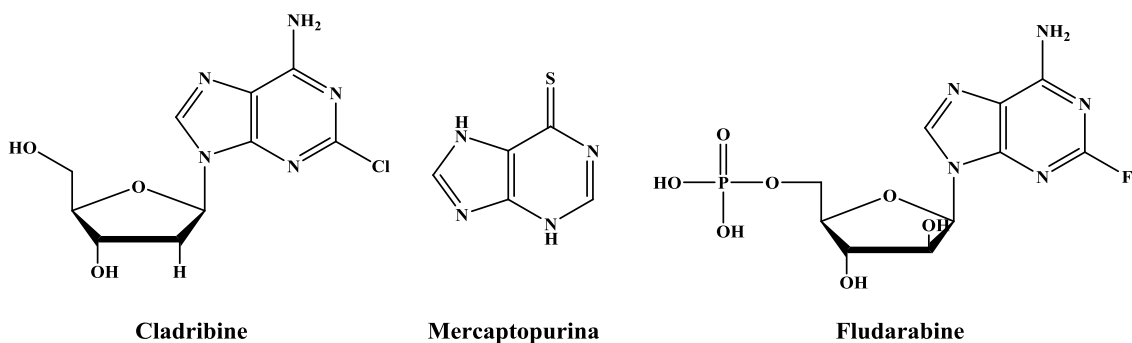
**Figura 2** – Análogos da pirimidina (antineoplásicos)

A acção de cada um destes análogos da pirimidina é a seguinte:

**Fluorouracilo – Fluorouracil®** A sua reacção adversa mais frequente é gerada sobre a medula óssea, produz leucopenia e também produz alterações gastrointestinais. Utiliza-se nos cancros do cólon, da mama e do ovário.

**Citarabina – Citarabina®** Emprega-se no tratamento da leucemia.

**Gemcitabina – Gemzar®** Emprega-se no cancro de pulmão não microcítico metastático, no carcinoma do pâncreas e no da bexiga, neste caso associa-se a cisplatino.



**Figura 3** – Análogos da purina

A acção de cada um destes análogos da purina é a seguinte:

**Cladribina – Leustatin®** Usada no tratamento da tricoleucemia activa e na leucemia linfocítica crónica que não tenha respondido a outros tratamentos. É um medicamento



com elevada toxicidade. As alterações hematológicas são as mais graves que esta pode produzir.

Mercaptopurina® Utiliza-se em diferentes tipos de leucemia. É útil na doença inflamatória intestinal.

Fludarabina – Beneflur® Tal como a Cladribina, utiliza-se na leucemia linfocítica crónica que não tenha respondido a um tratamento regular com agentes alquilantes. Produz neutropenia e trombocitopenia.

## **2.2.HIV<sup>5</sup>**

A SIDA é provocada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e apenas infecta humanos. É transmitida por contacto com uma pessoa infectada e/ou as suas secreções, sendo que esta transmissão pode acontecer de três formas: relações sexuais; contacto com sangue infectado; de mãe para filho (transmissão directa), durante a gravidez ou o parto e pela amamentação.

O VIH é um vírus bastante poderoso que, ao entrar no organismo, dirige-se ao sistema sanguíneo, onde começa de imediato a replicar-se, atacando o sistema imunitário, mais concretamente destruindo as células de defesa do organismo (responsáveis pela imunidade celular – os leucócitos ou glóbulos brancos).

Da infecção por VIH pode resultar o aparecimento de doenças ditas “oportunistas”, como a tuberculose, a pneumonia, a candidíase, o citomegalovírus, a toxoplasmose, a criptosporidiose e o sarcoma de *Kaposi*, uma forma de cancro que provoca o aparecimento de pequenos tumores na pele em várias zonas do corpo e pode, também, afectar o sistema gastrointestinal e os pulmões.

A SIDA provoca ainda alterações como perda de peso, aparecimento de massas tumorais no cérebro e outros problemas de saúde que, sem tratamento, podem levar à morte. Esta síndrome manifesta-se e evolui de modo diferente de pessoa para pessoa.

### **2.2.1. História do VIH**

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) matou mais de 20 milhões de pessoas nos últimos 20 anos e, até hoje, não foi possível encontrar nem uma cura nem uma vacina eficazes para lutar contra esta ameaça que é transversal a todas as idades, e que está presente em todos os continentes.

A infecção com o VIH caracteriza-se por quatro fases diferentes. Ocorre primeiro o período de infecção aguda, até quatro semanas após o contágio e no qual o seropositivo é afectado por diversos sintomas pouco característicos, semelhantes aos de uma gripe, e cuja causa, normalmente, passa despercebida a doentes e médicos.

Segue-se um período que pode durar 10 a 15 anos (em alguns casos mais em outros menos), no qual, embora o vírus se continue a multiplicar, o seropositivo não apresenta quaisquer sintomas. Nesta fase, apesar de o vírus continuar a matar as células CD4, o organismo consegue repor quase a mesma quantidade de células que são destruídas diariamente.

A terceira fase da doença, em que o organismo já não consegue repor completamente a quantidade de células CD4 destruídas pelo vírus, caracteriza-se por uma imunodepressão moderada, com sintomas e sinais associados. Emagrecimento, suores nocturnos, diarreia prolongada e febre, são alguns dos exemplos de manifestações clínicas nesta fase de evolução da infecção.

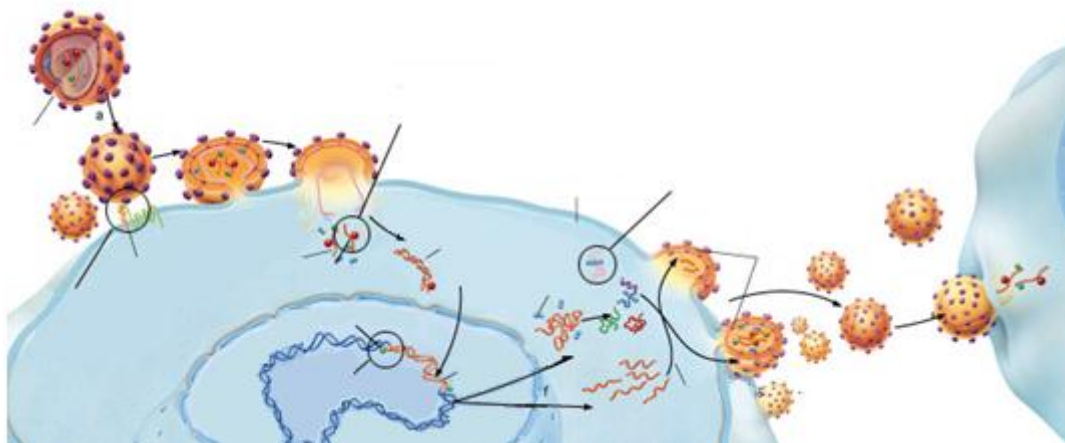
A quarta fase, em que o seropositivo passa a ter SIDA, ocorre quando a contagem de células CD4 se torna muito baixa ou quando a pessoa é afectada por outra doença indicadora de um estado de imunodeficiência grave.

Apesar de não existirem fármacos capazes de eliminar por completo o vírus do organismo, os medicamentos anti-retrovíricos existentes conseguem baixar a quantidade do vírus para valores mínimos e preservar a função imunológica do organismo, retardando a evolução da doença e proporcionando aos seropositivos uma maior esperança e melhor qualidade de vida.

### **2.2.2. Medicamentos existentes para o controlo do avanço do vírus da SIDA**

Existem várias moléculas utilizadas já para o controlo do avanço do vírus da sida. As moléculas já existentes interagem como inibidores em várias fases do ciclo de vida do VIH. Essas moléculas estão apresentadas na secção seguinte.

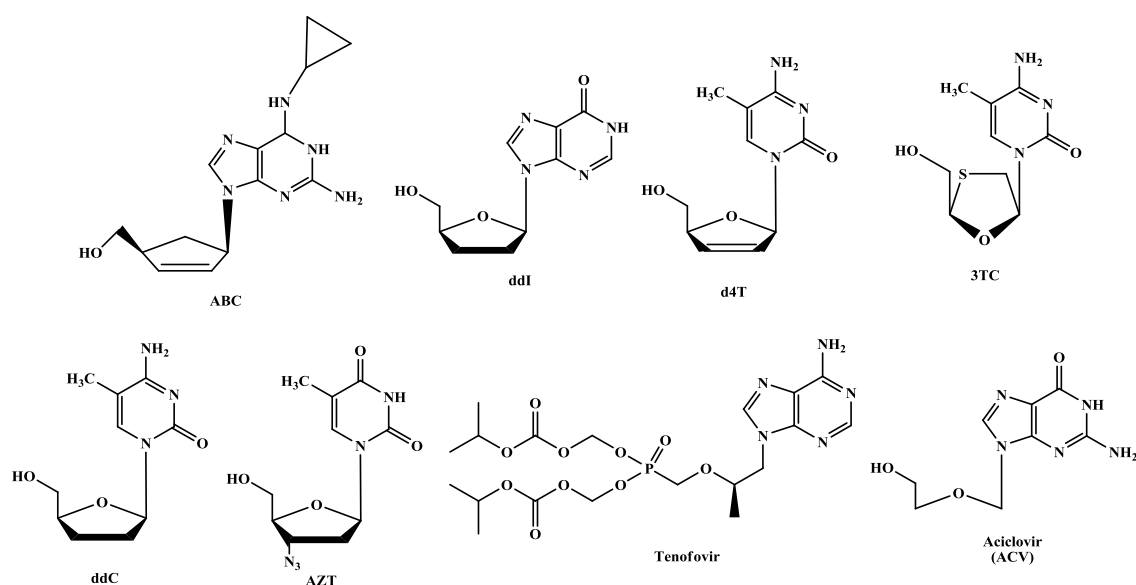
### 2.3. Compostos com potencial actividade anti-vírica



**Figura 4** – Ciclo de vida do VIH

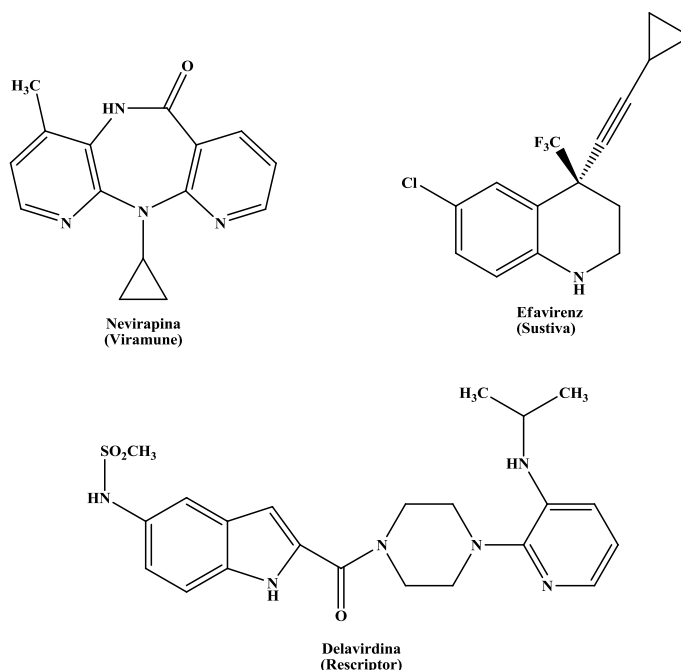
Os anti-retrovirais classificam-se actualmente em três grupos de acordo com o seu mecanismo de acção.

Os *inibidores da transcriptase reversa*, que podem ou não ser análogos de nucleósidos. Os análogos de nucleósidos já existentes são o abacavir (ABC), a didadosina (ddI), a estavudina (d4T), a lamivudina (3TC), a zalcitabina (ddC) (retirada do mercado), a zidovudina (AZT), o tenofovir, a emtricitabina, o entecavir e o aciclovir (ACV) (também utilizado para inibição da replicação do vírus do *Herpes simplex*). Apresentam-se, seguidamente, as estruturas de alguns destes compostos.



**Figura 5** – Exemplos de análogos de nucleósidos inibidores da transcriptase reversa<sup>6</sup>

Existem também inibidores da transcriptase reversa que não são análogos de nucleósidos como, por exemplo, o efavirenz, a nevirapina e a delavirdina.

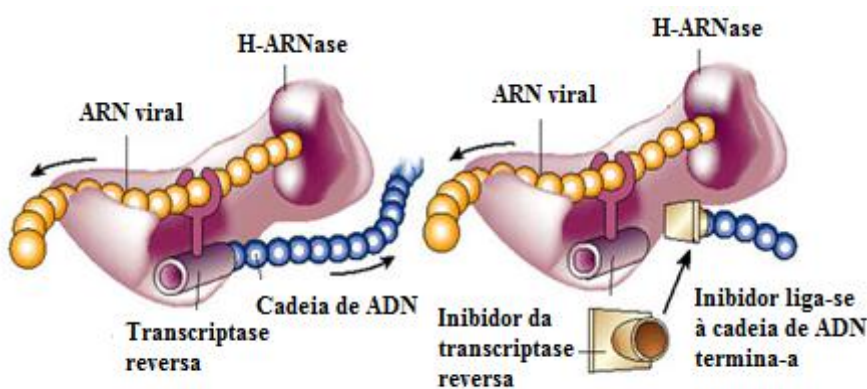


**Figura 6** – Exemplos de inibidores da transcriptase reversa que não são análogos de nucleósidos<sup>6</sup>

Os análogos dos nucleósidos só exercem a sua acção antivírica depois de fosforilados a nível intracelular.

Algumas moléculas são activas apenas contra o VIH-1, como é o caso da nevirapina, que é um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa.

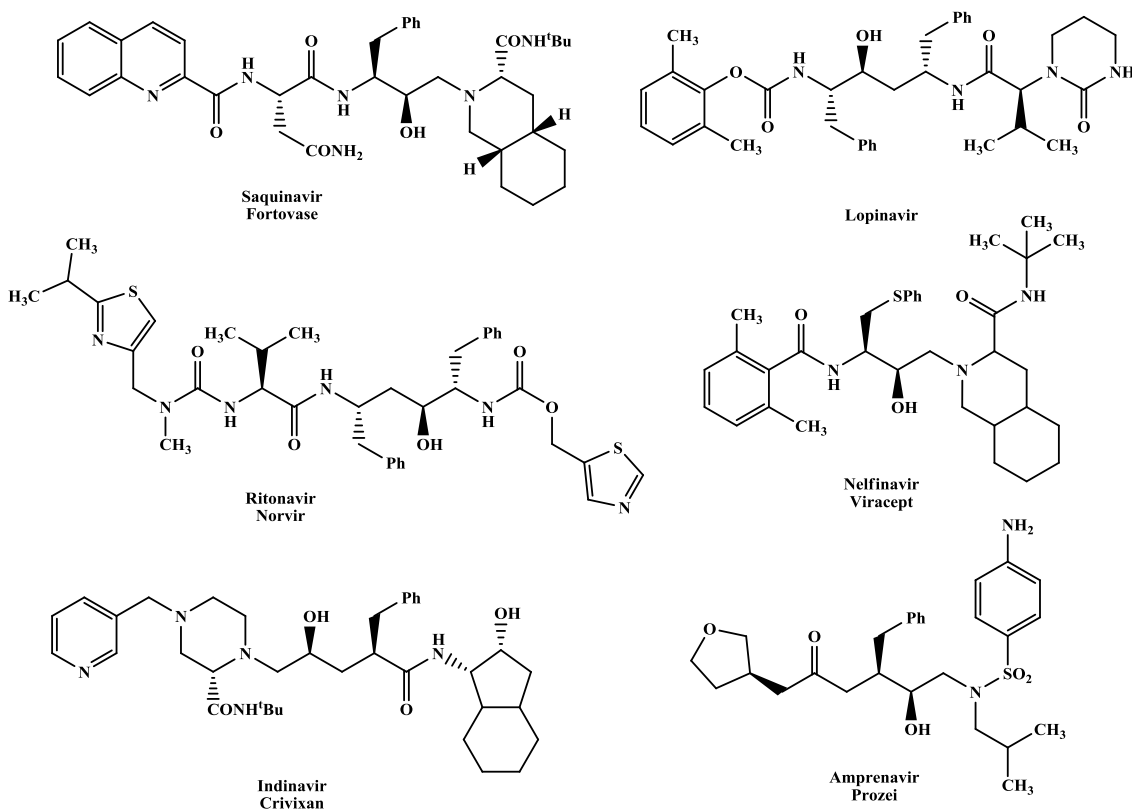
Recentemente, aprovou-se o entecavir mas apenas para o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite B.



**Figura 7** – Ilustração da transcrição do ARN para ADN pela transcriptase reversa

Os *inibidores da protease* são medicamentos que actuam como inibidores peptídicos miméticos da protease do vírus do VIH. No entanto, este vírus sofre mutações e é capaz de adquirir resistência a esta classe de compostos. Como exemplos de inibidores da protease temos o indinavir, o nelfinavir, o ritonavir, a saquinavir e ainda o amprenavir, o fosamprenavir, o atazanavir, o lopinavir e o tipranavir.

Recentemente aprovado, o tipranavir só é activo contra o VIH-1 e deve ser utilizado apenas em co-administração com o ritonavir e em doentes com VIH-1 que apresentem resistência aos inibidores da protease já disponíveis. Ao contrário dos análogos de nucleósidos, os inibidores da protease não necessitam de ser convertidos intracelularmente em metabolitos activos e são eficazes contra a infecção pelo VIH em estado latente.

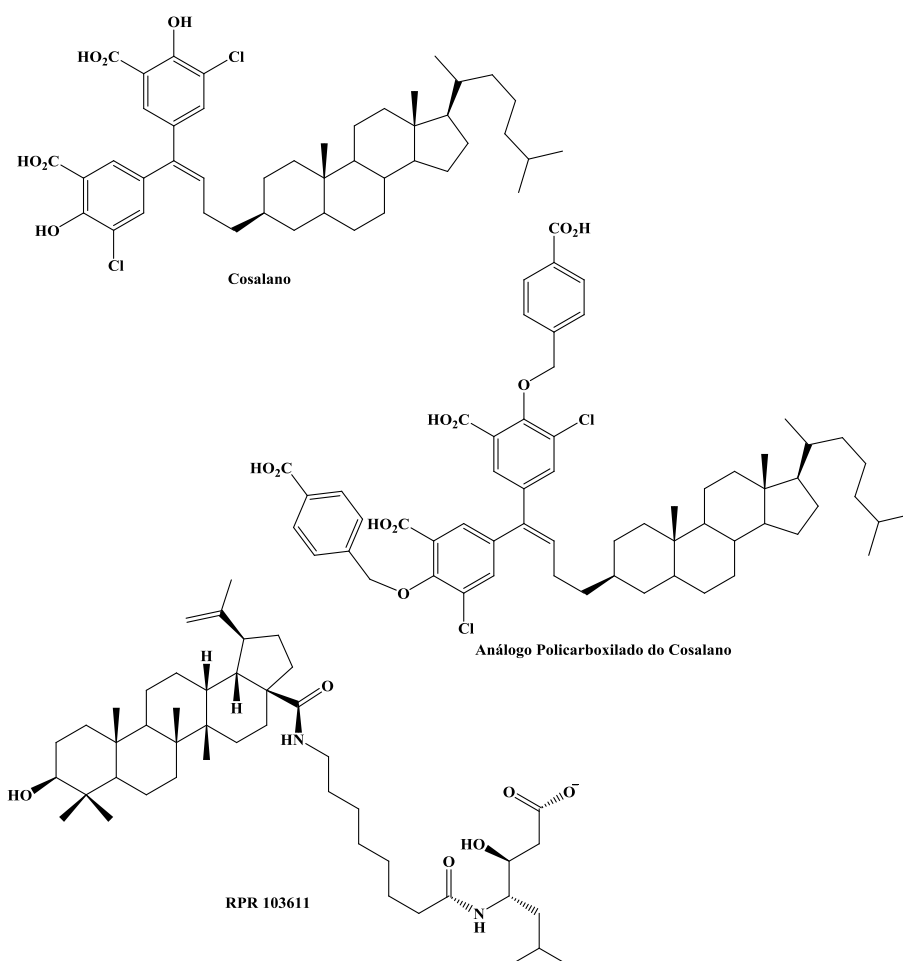


**Figura 8** – Exemplos de inibidores da protease<sup>6</sup>

Os *inibidores de fusão* representam outra forma estratégica de combate à capacidade de replicação do VIH no organismo. Para que o ciclo de reprodução do VIH se complete, este necessita de se fundir com um linfócito T, depositando assim a sua informação genética, dando origem a novos vírus. Enquanto os inibidores de protease e da transcriptase reversa têm como objectivo a interrupção do processo de replicação viral numa fase em que o VIH já infectou a célula linfática alvo, os inibidores de fusão

são concebidos de forma a impedir que o vírus consiga penetrar nos linfócitos T e nem sequer inicie a infecção.

O enfuvirtide<sup>6</sup> é um exemplo de um inibidor de fusão e um anti-retroviral que exhibe um mecanismo de acção diverso dos já referidos, na medida em que dificulta ou bloqueia a adesão do VIH aos linfócitos. Outros inibidores de fusão existentes são o cosalano, um análogo seu policarboxilado e o RPR 103611 (**Figura 9**).



**Figura 9** – Exemplos de inibidores de fusão<sup>6</sup>

A associação de inibidores da protease com inibidores da transcriptase reversa permite aumentar a eficácia terapêutica e retardar, ou mesmo prevenir, a emergência de estirpes resistentes.

A terapêutica tripla<sup>2</sup> – dois análogos de nucleósidos mais um inibidor da protease ou dois nucleósidos mais um inibidor da transcriptase reversa não nucleósido – é susceptível de determinar uma redução importante na morbilidade e mortalidade dos doentes mesmo quando em fase avançada da doença.

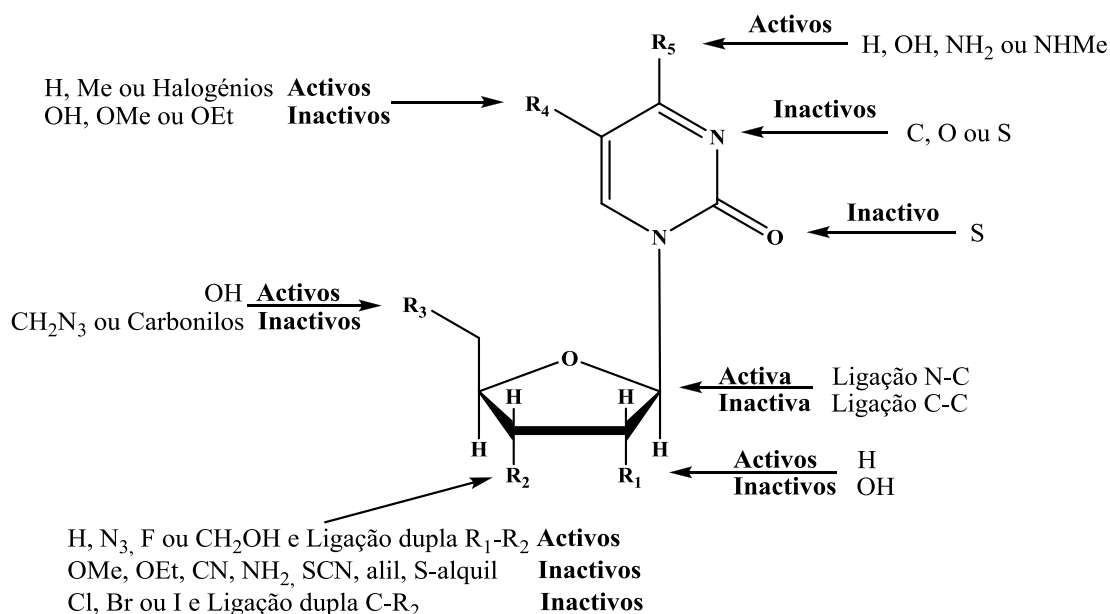
Os anti-retrovirais com actividade específica contra o VIH possuem um perfil farmacológico muito complexo e são susceptíveis de induzir reacções adversas graves, apresentando interacções medicamentosas clinicamente significativas que são, na sua maioria, de carácter farmacocinético.

Uma vez que muitos dos medicamentos anti-retrovirais existentes são análogos de nucleósidos (carbonucleósidos), a síntese de novos análogos de nucleósidos, nomeadamente, homoazanucleósidos, mais eficazes e menos tóxicos, é sem dúvida um dos campos de intervenção prioritária.

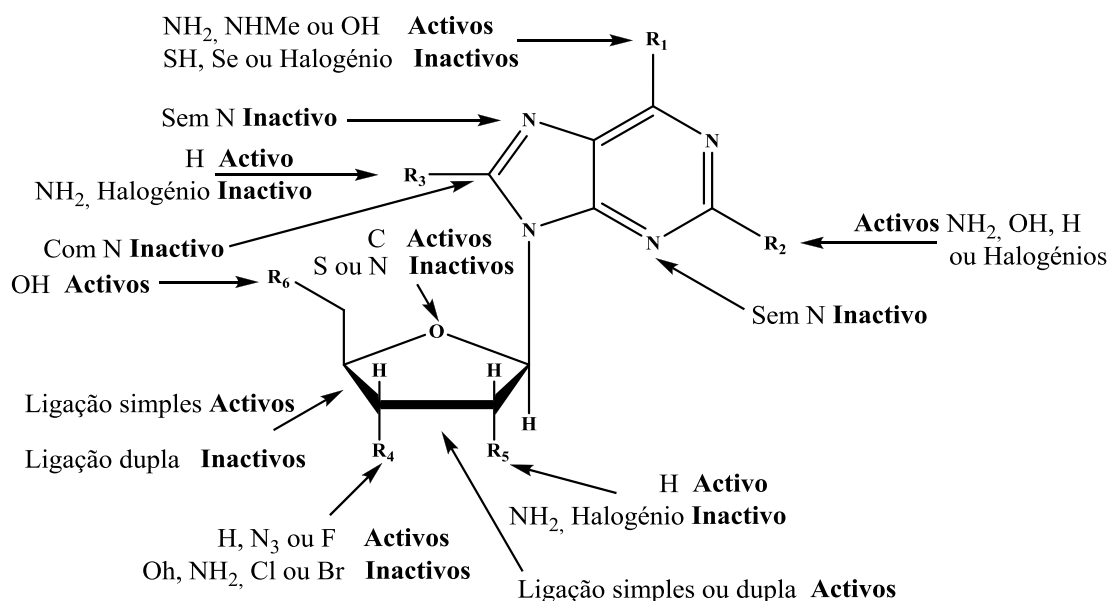
#### **2.4. Análogos de Nucleósidos<sup>7</sup>**

Os análogos de nucleósidos constituem um grupo de compostos relacionados estruturalmente com os nucleósidos naturais, que são os constituintes fundamentais do ADN e ARN, cuja importância biológica na transmissão da informação genética, na transcrição e na síntese proteica, é bem conhecida. Os resultados encorajadores obtidos com alguns destes compostos, como p.ex. a lamivudina, o mais importante análogo nucleosídico, levaram a que esta família de compostos se tornasse foco de uma série de estudos e alvo de um interesse crescente.

A substituição dos nucleósidos naturais por análogos modificados que mantenham uma grande similaridade estrutural mas que sejam capazes de bloquear os processos enzimáticos do vírus ou das células malignas, tornou-se, num dos objectivos da química terapêutica anti-viral e antitumoral. Com a preparação dos análogos pretende-se conseguir uma acção não só efectiva como também selectiva, utilizando as diferenças enzimáticas existentes entre os vírus e células malignas e as células hospedeiras, com o objectivo de evitar o aparecimento de efeitos secundários. Os análogos de nucleósidos podem ser obtidos através de diversas alterações realizadas sobre a estrutura dos nucleósidos naturais. As de maior interesse são as que envolvem substituições por fragmentos estruturais no esqueleto do glícido. Encontram-se seguidamente representadas as estruturas genéricas de nucleósidos naturais, com indicação da relação estrutura/actividade resultante das várias modificações possíveis (**Figuras 10 e 11**).



**Figura 10** – Estrutura geral de análogo de nucleósido com base pirimidínica, com indicação local das alterações de átomos ou grupos funcionais que podem modular a actividade do nucleósido final.



**Figura 11** – Estrutura geral de análogo de nucleósido com base purínica, com indicação local das alterações de átomos ou grupos funcionais que podem modular a actividade do nucleósido final.

Do ponto de vista químico, é de realçar que a ausência da ligação N-glicosídica dos nucleósidos naturais confere aos carbonucleósidos e azanucleósidos uma maior estabilidade química e metabólica, concedendo assim uma maior resistência à degradação enzimática pelas hidrolases. A condição essencial para a actividade anti-VIH dos análogos é poderem ser enzimaticamente fosforilados por enzimas



intracelulares (cinases) e assim incorporar-se nas cadeias nucleotídicas (ADN e ARN), inibindo a replicação do genoma vírico.

Na síntese deste tipo de compostos, contendo vários centros quirais, é frequente a obtenção de misturas de vários estereoisómeros. Uma vez que a configuração poderá ser determinante para a sua actividade antivírica ou antineoplásica, torna-se necessário obter estes compostos nas suas formas enantiomericamente puras. Existem actualmente várias abordagens que permitem alcançar este objectivo, como sejam a resolução de racematos, a síntese química a partir de compostos opticamente activos ou a síntese assimétrica. É sobre esta última que nos debruçamos no próximo capítulo, por ser a abordagem adoptada no presente trabalho de investigação.

#### **2.4.1. Síntese assimétrica<sup>8</sup>**

Actualmente, existe um grande interesse por sintetizar compostos enantiomericamente puros devido à importância no contexto da actividade biológica deste tipo de compostos.

De facto, algumas drogas, pesticidas, aditivos alimentares, etc... são quirais, existindo como dois (ou mais) estereoisómeros que, do ponto de vista da actividade biológica, devem ser considerados como substâncias diferentes.

Até cerca de inícios dos anos 90, a maioria das “drogas” comerciais de moléculas quirais eram vendidas como misturas racémicas, não se tendo a preocupação de averiguar qual dos enantiómeros era realmente responsável pelo efeito desejado. No entanto, quando se verificou que o uso do enantiómero errado poderia provocar um efeito tóxico ao organismo, tornou-se evidente a necessidade de obter os enantiómeros separadamente.

Existem três principais métodos que podem ser aplicados para a determinação da pureza enantiomérica dos produtos obtidos, ou seja, para a avaliação da selectividade alcançada. Estes são:

- Medição do poder rotatório específico;
- Determinação cromatográfica da razão entre os produtos obtidos;
- Análise por RMN (ressonância magnética nuclear), utilizando um reagente de resolução quiral;

Segundo Morrison e Mosher<sup>9</sup>, “A síntese assimétrica é a reacção onde um fragmento aquiral do substrato é convertido, através de um reagente, numa unidade

quiral, de tal forma que os produtos estereoisoméricos se formem em diferentes quantidades”.

Mais recentemente, Izumi<sup>10</sup> classificou a síntese assimétrica como sendo *enantioselectiva*, quando, seguindo a definição de Morrison e Mosher, um enantiómero é produzido em maior quantidade em relação ao outro. Da mesma forma que, uma reacção *diastereoselectiva* é aquela em que um dos diastereoisómeros é produto maioritário em relação a outros.

### **Condições para que a síntese assimétrica seja considerada eficiente**

Apesar dos problemas encontrados na produção de compostos enantiomericamente puros, os avanços nos métodos químicos da síntese assimétrica, nos últimos anos, têm sido tantos que levaram ao desenvolvimento de metodologias que seguem determinadas condições e são consideradas um bom método.

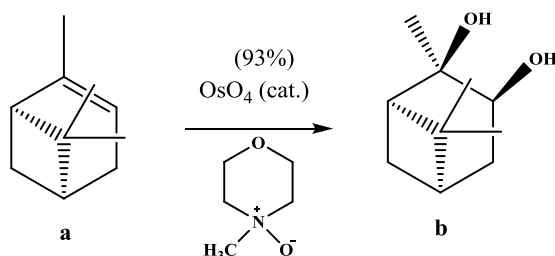
Eliel sumariou algumas condições para uma síntese assimétrica eficiente e/ou para que o auxiliar quiral seja eficiente:<sup>11</sup>

- Tem de ser altamente selectiva ( $\geq 85\%$ );
- O auxiliar quiral deve ser recuperado com bom rendimento sem racemização; se possível deve-se recuperar o auxiliar quiral por remoção com retenção da configuração para poder ser reutilizado;
- O auxiliar quiral deve ser barato;
- O auxiliar quiral deve permitir uma boa separação cromatográfica dos estereoisómeros;
- A reacção deve ocorrer com bom rendimento;
- O balanço entre o agente auxiliar quiral e o produto com o novo centro de quiralidade é, também, importante. Por esta razão, o melhor auxiliar quiral é um catalisador quiral eficiente.

Existem várias formas de síntese assimétrica como por exemplo o uso de: substratos quirais, auxiliares quirais, reagentes quirais e catalisadores quirais.

### 2.4.1.1. Substratos quirais<sup>12</sup>

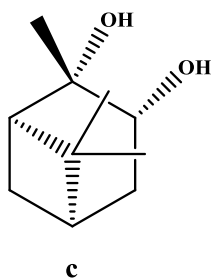
O uso de substratos quirais foi a primeira metodologia utilizada em síntese assimétrica e foi bastante popularizada por Hannesian no início da década de 80 durante a síntese total de vários produtos naturais. Esta metodologia possibilita a formação de novos centros estereogénicos a partir de matérias-primas quirais através de reacções diastereosselectivas (ver **esquema 3**).



**Esquema 3:** Uso de substratos quirais em síntese assimétrica

Neste caso, há transferência de quiralidade do substrato quiral (-)- $\alpha$ -pineno (**a**) para o (+)-pinenodiol (**b**). A estereoquímica da reacção é dirigida pelos centros quirais já presentes no substrato quiral **a**. Esta reacção é *syn*-diastereosseletiva porque a dihidroxilação dá-se preferencialmente pela face oposta à da ponte existente em **a**, ou seja, a face estericamente menos impedida da olefina. Assim, as configurações absolutas dos novos centros quirais do intermediário quiral **b** provêm da estereoquímica do substrato quiral **a** na etapa de transferência de quiralidade.

Esta transferência da quiralidade (transformação de **a** em **b**, a princípio, poderia dar origem a uma mistura dos diastereoisómeros.



**Figura 12** – Diastereoisómero *syn* (**c**)

A diferença existente na formação dos dois diastereoisómeros deve-se ao estado de transição, ou seja, o que tiver um estado de transição menos energético é o que se forma em maior quantidade. Neste caso a substância **b** foi obtida como único

diastereoisómero, isto é, em 100% de excesso diastereoisomérico (100% e.d.), ou seja, o isómero **c** não se formou no decorrer da reacção.

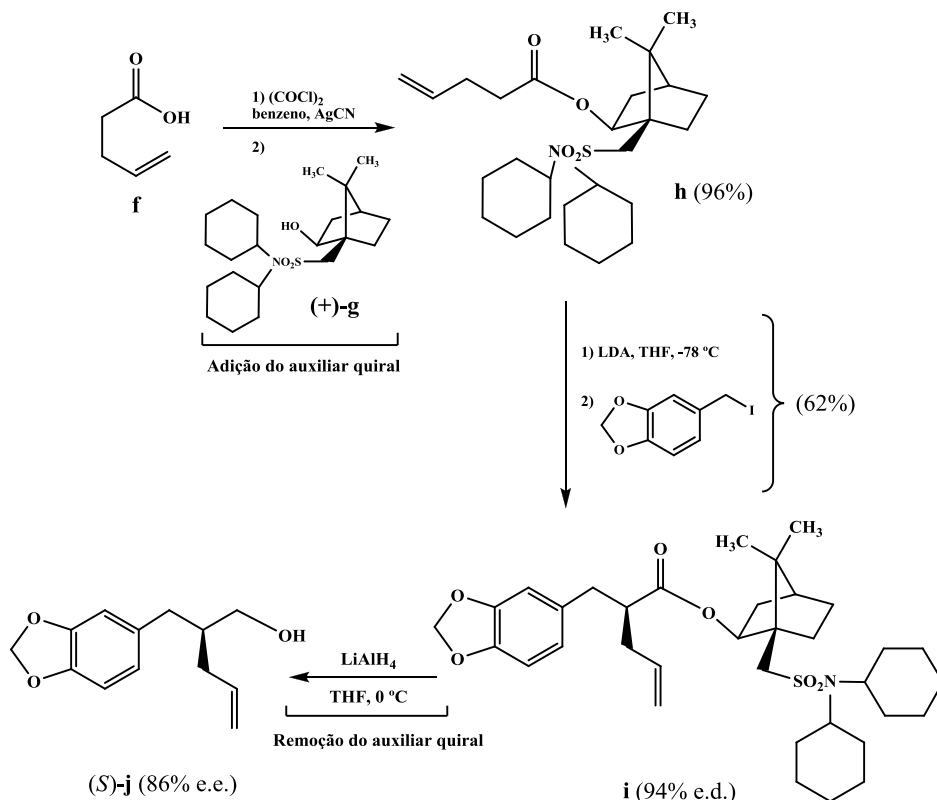
O uso de substratos quirais é uma abordagem bastante interessante economicamente para a síntese de moléculas-alvo específicas pois a pureza óptica dos intermediários quirais (como **b**) é assegurada pela quiralidade do substrato (como **a**).

#### 2.4.1.2. Auxiliares quirais<sup>8,12</sup>

A utilização de auxiliares quirais é um método actualmente muito usado em síntese assimétrica e foi desenvolvido em meados da década de 80.

Nestes casos, a indução assimétrica é conseguida incorporando um auxiliar quiral no substrato, que faz com que existam dois estados de transição diastereoisoméricos, de diferente energia.

O uso de auxiliares quirais permite a formação de centros quirais a partir de matérias-primas aquirais através de reacções diastereosseletivas (**esquema 4**).



**Esquema 4:** Uso de auxiliares quirais em síntese assimétrica

Inicialmente, o ácido carboxílico **f**, aquiral, é transformado no correspondente éster quiral **h** por reacção com o auxiliar quiral (+)-**g**, na presença de  $(\text{COCl})_2$ . De seguida efectua-se a transformação pretendida no resíduo de ácido, obtendo-se o produto **i** com um excesso diastereomérico de 94 %. A remoção do auxiliar quiral fornece o produto final, (*S*)-**j**, com um e.e. de 86 % e o auxiliar quiral retém a sua a configuração.

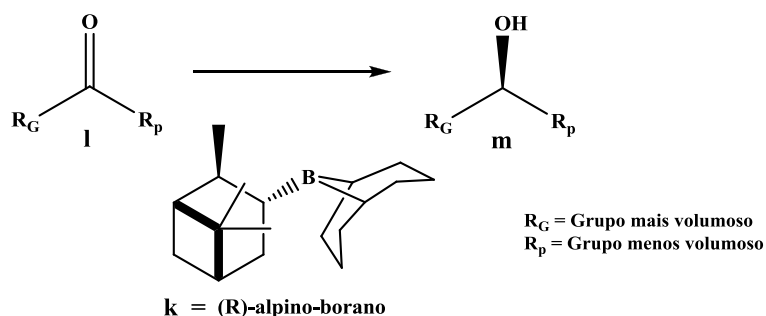
A utilização de auxiliares quirais em síntese assimétrica tem a desvantagem de necessitar de duas etapas adicionais, nomeadamente, a adição e a remoção do auxiliar quiral.

#### 2.4.1.3. Reagentes quirais<sup>8</sup>

Nesta metodologia, o substrato pró-quiral é directamente convertido num produto quiral pelo uso de um reagente quiral; a estereosselectividade observada deve-se à diferença energética dos estados de transição diastereoisoméricos.

No contexto da utilização de reagentes quirais, deve destacar-se a utilização de bases quirais, que efectuam desprotonações enantiosseletivas dos compostos pró-quirais, permitindo posteriores substituições nessa posição, levando à formação de produtos quirais, onde um dos enantiómeros se obtém maioritariamente em relação ao outro.

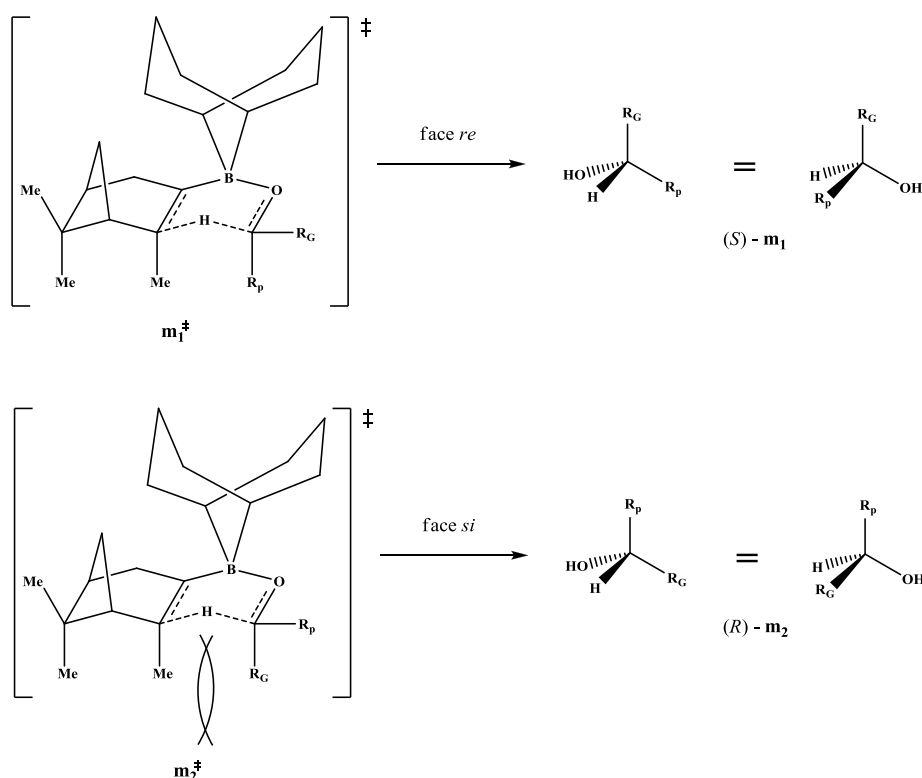
Um outro exemplo do uso de reagentes quirais é a redução enantiosseletiva de cetonas usando o (*R*)-alpino-borano (**esquema 5**).<sup>12</sup> Este reagente é largamente empregue na redução de cetonas a alcoóis formando um novo centro quiral.



**Esquema 5:** Redução de cetonas com ajuda de um reagente quiral

Na reacção representada no **esquema 5** o controlo stereoquímico é fundamentado pelos seus estados de transição diastereoisoméricos (de energias diferentes) nas suas conformações em forma de barco **m<sub>1</sub><sup>‡</sup>** e **m<sub>2</sub><sup>‡</sup>** (**figura 13**). O ataque

do reagente quiral (*R*)-**k** pode ocorrer por dois lados, pela face *re* do grupo carbonilo de **1** levando ao estado de transição  $\mathbf{m}_1^\ddagger$ , que gera **m<sub>1</sub>**, ou pela face *si* de **1** conduzindo a  $\mathbf{m}_2^\ddagger$ . O estado de transição  $\mathbf{m}_1^\ddagger$  é o menos energético, visto que há uma menor interacção entre o grupo metilo do catalisador quiral e o substituinte menos volumoso (*R<sub>p</sub>*) de **1**. No caso do estado de transição  $\mathbf{m}_2^\ddagger$ , que conduz ao enantiómero **m<sub>2</sub>**, há maior interacção entre o mesmo grupo metilo do catalisador quiral e o substituinte mais volumoso (*R<sub>G</sub>*) de **1**.



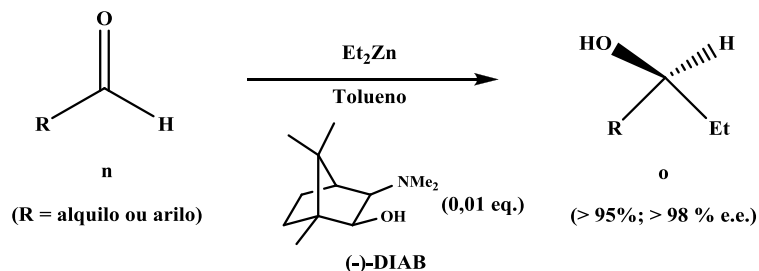
**Figura 13** – Controlo da selectividade pelo uso de um reagente quiral

#### 2.4.1.4. Catalisadores quirais<sup>8,12</sup>

O emprego de catalisadores quirais é outra abordagem em síntese assimétrica que vem sendo objecto de intensos estudos actualmente. Neste caso, um substrato pró-quiral é directamente convertido num produto quiral pelo uso de um reagente aquiral na presença de um catalisador quiral. Como catalisadores quirais podem ser destacadas duas classes: os sintéticos (por exemplo, organometálicos) e os biológicos (microorganismos e enzimas).

No **esquema 6** encontra-se representado um exemplo de síntese envolvendo um catalisador quiral sintético. Neste exemplo o substrato pró-quiral **n** é transformado no

produto quiral **o** por adição de dietil-zinco (reagente aquiral) na presença do ligando quiral (-)-DAIB.



**Esquema 6:** Síntese assimétrica *via* catalisador quiral

Os ligandos quirais, como o (-)-DAIB, são utilizados com elevadas purezas enantioméricas. Uma nova e crescente tendência neste método de uso de catalisadores quirais consiste no emprego de ligandos quirais de baixas purezas ópticas, em quantidades catalíticas, levando a produtos de altas purezas enantioméricas (percentagem de excesso enantiomérico). Este facto é denominado de amplificação cinética da quiralidade. Por exemplo, o uso do (-)-DAIB em 14% e.e. leva à formação de **o** em 98% e.e.

Uma vantagem da catálise assimétrica é o uso de uma pequena quantidade do ligando quiral (0,05 equivalentes em relação ao reagente aquiral), embora em alguns casos seja necessária uma maior quantidade do ligando quiral para se alcançar uma velocidade de conversão razoável ou para compensar perdas devidas a eventuais reacções laterais.

Como desvantagens deste método, podemos enumerar as seguintes:

- Os catalisadores quirais são caros, tornando a reacção dispendiosa quando esses são empregues em quantidades estequiométricas;
- É difícil encontrar o catalisador adequado;
- Obter e.e. elevados pois depende de cada reacção;
- Os ciclos catalíticos que envolvem catalisadores quirais não são bem conhecidos, sendo por isso mais difícil a compreensão do curso stereoquímico da reacção, bem como a previsão das configurações absolutas dos produtos;
- Uma vez finalizada a reacção, a separação dos catalisadores quirais da mistura reaccional é de difícil execução, também se obtêm sempre misturas de enantiómeros que não se podem separar.

#### 2.4.2. Reacções de aza-Diels-Alder em Síntese Assimétrica<sup>13</sup>

A reacção de Diels-Alder é uma das ferramentas mais versáteis em síntese orgânica. Um grande número de estruturas de carbocíclicos pode ser obtido pela variação da natureza do dieno e do dienófilo.

Esta classe de reacções é também conhecida pela sua notável estereosselectividade e regiosselectividade, permitindo a formação de até quatro estereocentros em simultâneo.

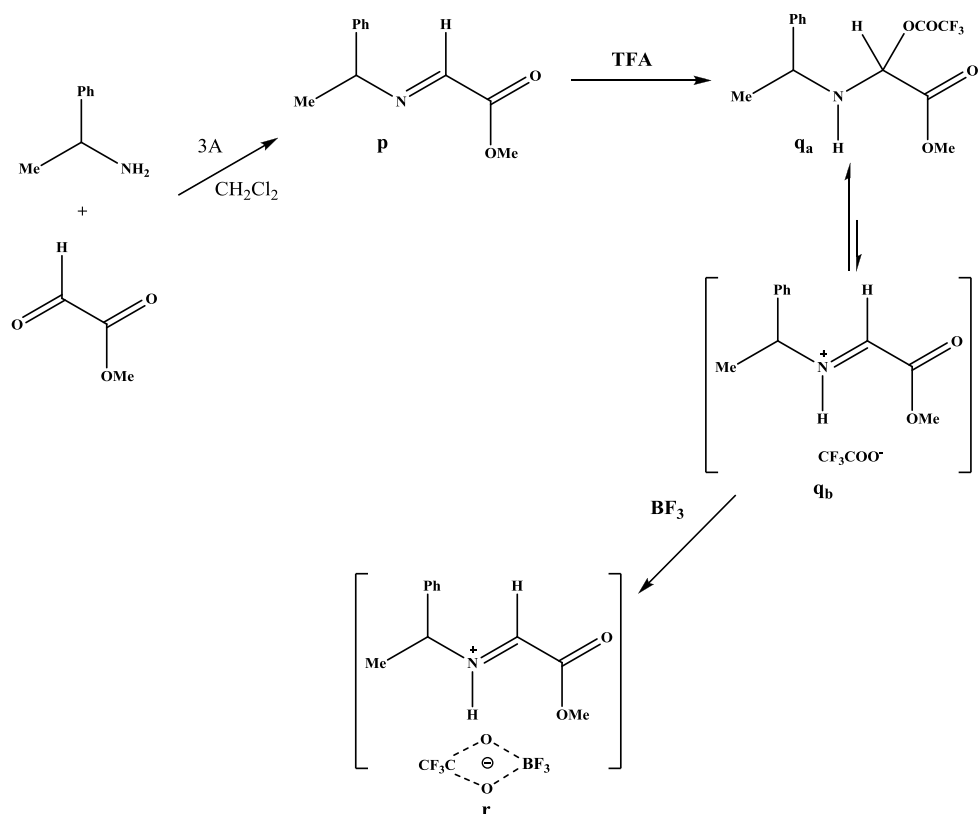
A adição de um dienófilo ao ciclopentadieno produz produtos bicíclicos estáveis. Se o dienófilo é um etileno substituído, é possível haver a formação de dois isómeros configuracionais: os isómeros *endo* e *exo*. Embora os isómeros *exo* sejam geralmente os mais estáveis, estas reacções normalmente dão origem a isómeros *endo* em quantidades apreciáveis, facto este que pode ser explicado pela relativa estabilidade das estruturas de transição envolvidas.

A reacção de aza-Diels-Alder é possivelmente a via sintética mais útil para a produção de sistemas azotados de anéis heterocíclicos e devido à sua natureza específica, foi considerada uma boa metodologia para a síntese de vários fármacos, produtos naturais, péptidos biologicamente activos e catalisadores quirais.

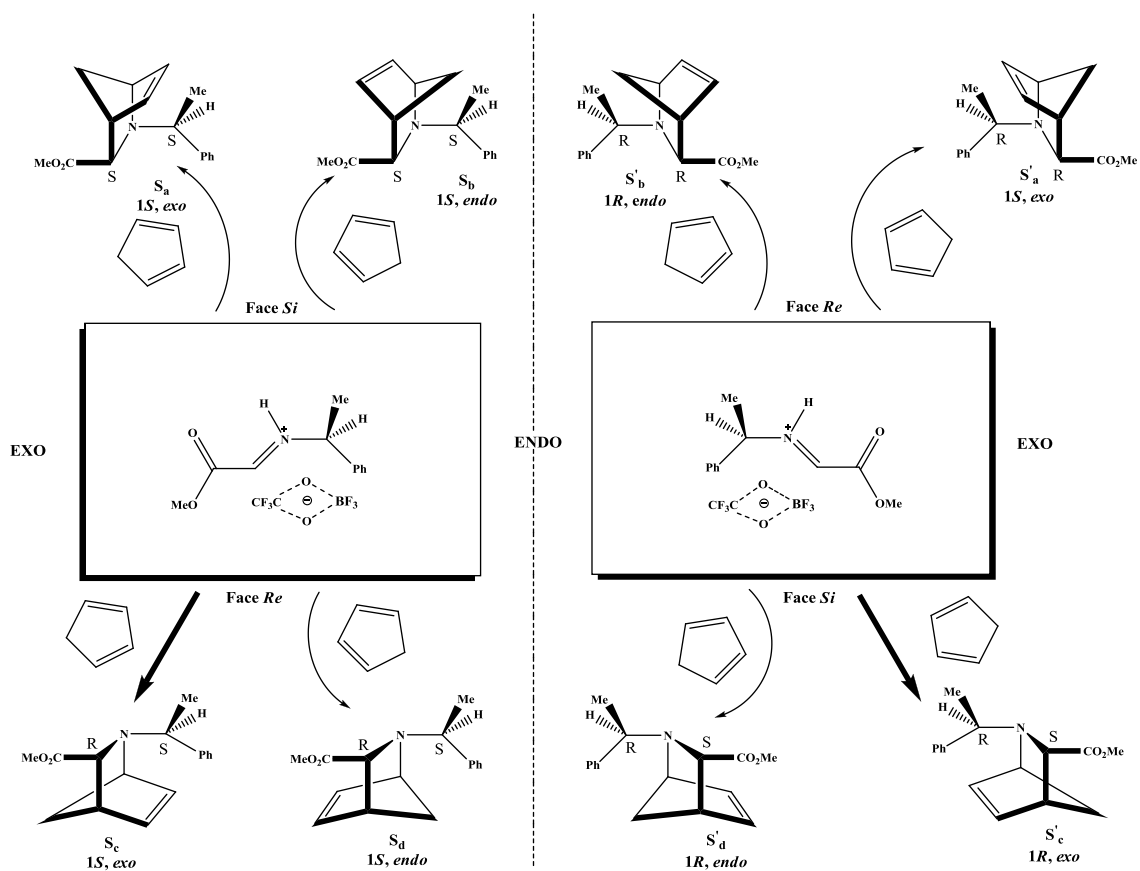
Os glioxilatos de 2-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-enilos atraíram considerável atenção, não só pela actividade biológica de alguns dos seus estereoisómeros, mas também pelo seu potencial uso como um catalisador quiral.

No início dos anos 90 Stella e os seus colaboradores<sup>15a</sup> descreveram uma *via* sintética para a obtenção deste tipo de compostos que envolve a reacção de aza-Diels-Alder entre o imina do glioxilato de metilo (**p**) e ciclopentadieno, tendo como resultado a formação de cicloaductos (**figura 14**). A imina do glioxilato de metilo obtém-se pela *via* sintética apresentada no **esquema 7**.





**Esquema 7:** Via de síntese para obtenção de iminas de glioxilatos quirais



**Figura 14** – Formação de cicloaductos por reacção de aza-Diels-Alder<sup>14a</sup>

A reacção é altamente estereosselectiva, com uma selectividade de até 98% *exo* / *endo* a 193 K e 87% a 273 K, ou seja, quanto mais baixa é a temperatura maior a estereosselectividade (neste caso para a formação dos compostos *exo*). Na **figura 14** está evidenciado o ataque pelas faces *si* ou *re* da imina, formando-se os diferentes cicloaductos.

O nosso grupo de investigação tem vindo a estudar desde há alguns anos a reacção de aza-Diels-Alder entre iminas de glioxilatos quirais com feniletanamina (*R* e *S*), e o ciclopentadieno, para a obtenção dos correspondentes aductos bicíclicos. Neste contexto, verificou-se que<sup>18</sup> a reacção da imina do glioxilato de (-)-8-fenilmentilo com a (1*R*)-feniletanamina e o CPD dá origem a um aducto único, o aducto (1*S*, 3*exo*) ( $\eta = 79\%$ ), enquanto que a mesma reacção usando a (1*S*)-feniletanamina deu origem a 3 aductos diferentes, o aducto (1*S*, *exo*), o aducto (1*R*, 3*endo*) e o aducto (1*R*, 3*exo*), numa proporção de 3:2:5 ( $\eta_{\text{total}} = 76\%$ ). Por outro lado, nas reacções de aza-Diels-Alder usando o glioxilato de (-)-8-fenilneomentilo obtiveram-se resultados “opostos”. Assim, com a (1*R*)-feniletanamina verificou-se a formação de 3 aductos, o aducto (1*R*, 3*exo*), o aducto (1*R*, 3*endo*) e o aducto (1*S*, 3*exo*), numa proporção de 7:1:10 ( $\eta_{\text{total}} = 73\%$ ), enquanto que com a (1*S*)-feniletanamina se formou um só aducto (1*R*, 3*exo*) ( $\eta = 76\%$ ).

De acordo com estes resultados é possível mediante a combinação adequada dos dois auxiliares quirais, obter estereoespecificamente os precursores de 2-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-enos com as duas stereoquímicas possíveis em relação ao biciclo (1*R* e 1*S*).

## 2.5. Metodologias de introdução de bases heterocíclicas

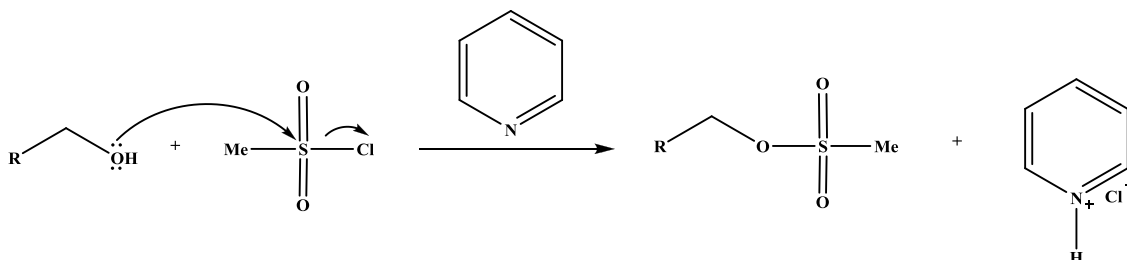
A introdução de bases heterocíclicas em álcoois ou em aminoálcoois pode ser feita por vários métodos:

- *via* intermediário sulfonato ou triflato;
- *via* reacção de Mitsunobu.

Em todos estes métodos, o grupo hidroxilo é inicialmente transformado num bom grupo de saída que possa depois ser facilmente substituído pela base pretendida.

### 2.5.1. Introdução de bases heterocíclicas *via* mesilação

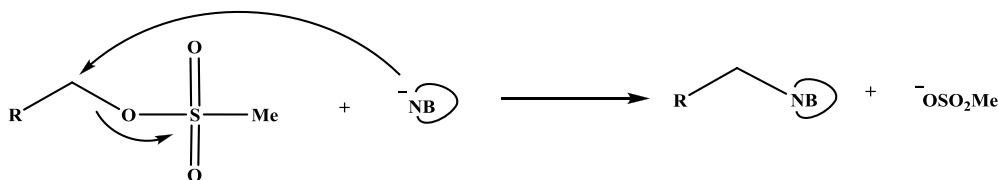
A transformação de um álcool no correspondente sulfonato é um dos métodos mais vulgarmente utilizados para a substituição do grupo hidroxilo por um outro nucleófilo.<sup>7a</sup> O álcool é normalmente convertido no correspondente mesilato ou tosilato, na presença de uma base (piridina ou Et<sub>3</sub>N):



**Esquema 8:** Reacção de mesilação

A reacção posterior com o nucleófilo ocorre geralmente sem problemas e origina o produto da substituição do grupo hidroxilo pelo nucleófilo, havendo, quando for o caso, inversão da configuração.

Assim, a introdução de bases heterocíclicas resultaria de um ataque nucleófilo da base, eventualmente previamente activada (com p. ex. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou KO<sup>t</sup>Bu), no composto sulfonado, desalojando o anião sulfonato (**esquema 9**).

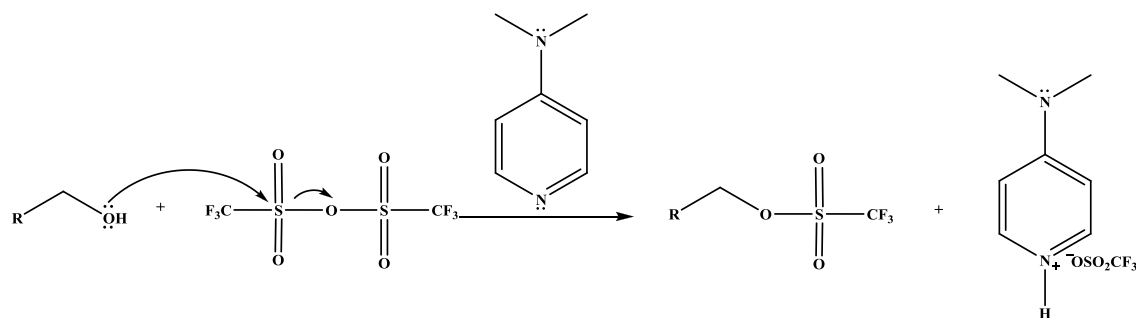


**Esquema 9:** Substituição nucleófila no mesilato

Este método tem sido muito usado para a síntese deste tipo de compostos, sendo os rendimentos obtidos geralmente superiores a 90%,<sup>19</sup>

### 2.5.2. Introdução de bases heterocíclicas *via* intermediário triflato

A introdução de bases *via* intermediário triflato (trifluorometanosulfonilo) é semelhante à introdução *via* mesilação. A formação do triflato ocorre por reacção do álcool com anidrido trifluorometanosulfónico (anidrido triflico) na presença de DMAP em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, com rendimentos que rondam os 80 %.<sup>20</sup> A equação química que representa esta reacção encontra-se seguidamente esquematizada (**esquema 10**).



**Esquema 10:** Formação do triflato

O triflato resultante é um melhor substrato para a subsequente reacção de substituição nucleófila pela base heterocíclica, pois o anião triflato é um melhor grupo de saída que o anião sulfonato. O mecanismo é análogo ao do mesilato.

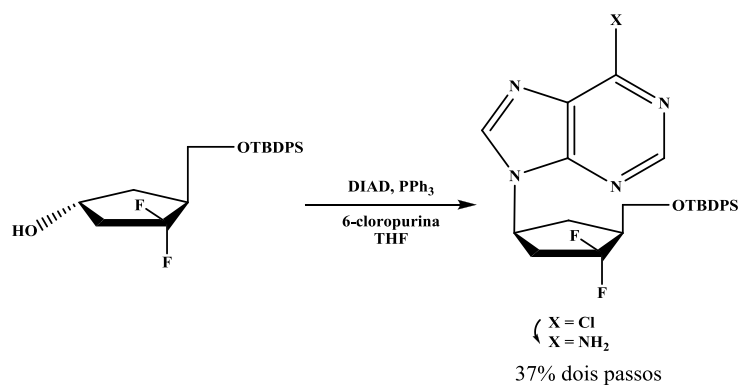
### 2.5.3. Introdução de bases heterocíclicas *via* reacção de Mitsunobu<sup>21</sup>

A reacção de Mitsunobu constitui um método muito versátil para a modificação química de variados compostos orgânicos, em grande parte devido às suaves condições reaccionais em que ocorre.

A reacção envolve como reagentes específicos, a trifetilfosfina e o azodicarboxilato de dietilo.

No presente trabalho pretendeu-se aplicar esta metodologia para a introdução das bases heterocíclicas no aminoálcool bicíclico.

Apresenta-se, em seguida, o mecanismo genérico desta reacção pela substituição de um grupo hidroxilo por uma base heterocíclica.



**Esquema 12:** Reacção de Mitsunobu utilizada na introdução de uma base heterocíclica

Pela analogia destes compostos com aqueles em estudo no presente projecto, prevê-se a aplicação desta metodologia para a introdução de bases nos compostos alvo.

### 3. Discussão de Resultados

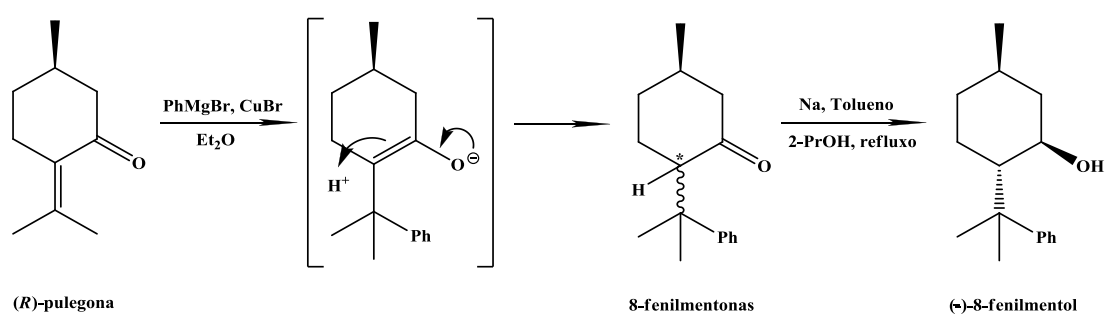
#### 3.1. Síntese dos álcoois quirais

Apresentam-se, de seguida, as sínteses do 8-fenilmentol e do 8-fenilneomentol.

##### 3.1.1. Síntese do (–)-8-fenilmentol

O (–)-8-fenilmentol embora disponível comercialmente, é muito dispendioso (1g: 107€), razão pela qual o nosso grupo de investigação optou por sintetizá-lo a partir de (*R*)-pulegona (100 mL: 43.7€), como descrito na literatura.<sup>23(a)</sup>

Apresenta-se, de seguida, a equação de síntese do (–)-8-fenilmentol:



**Esquema 13:** Obtenção do (–)-8-fenilmentol

Inicialmente fez-se reagir a pulegona com brometo de fenilmagnésio (reagente de Grignard) na presença de brometo de cobre (I). A utilização CuBr promove o ataque nucleófilo por parte do reagente de Grignard ao sistema insaturado *via* intermediário organo-cuprato (adição do tipo Michael) dando origem a um intermediário enolato que, após protonação, origina as correspondentes 8-fenilmentonas. Estas são posteriormente reduzidas com Na metálico na presença de 2-PrOH, em refluxo. O processo de redução do grupo carbonilo por aquecimento garante a formação do (–)-8-fenilmentol como produto maioritário (controlo termodinâmico), mais estável pelo facto de todos os substituintes no anel do ciclo-hexano ocuparem posições equatoriais.

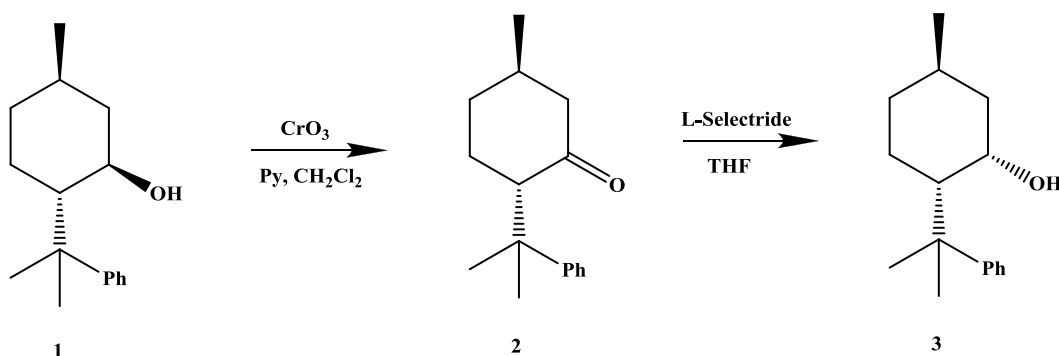
**Esquema 14:** Redução da 8-fenilmentona a (–)-8-fenilmentol

No fim deste processo o (-)-8-fenilmentol opticamente puro foi separado dos restantes isómeros por purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica com um rendimento global, desde a pulegona, na ordem dos 70%.

A estrutura do composto supracitado foi confirmada por espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN, estando os espectros obtidos em conformidade com o descrito na literatura.<sup>23(a)</sup>

### 3.1.2. Síntese do (+)-8-fenilneomentol<sup>23(b)</sup>

O (+)-8-fenilneomentol foi obtido através de uma sequência de duas reacções: o (-)-8-fenilmentol e oxidado com óxido de crómio (VI),  $\text{CrO}_3$ , para dar origem à (+)-8-fenilmentona. Por sua vez, a (+)-8-fenilmentona é reduzida com L-selectride, como representado no **esquema 15**, para originar o (+)-8-fenilneomentol.



**Esquema 15:** Síntese do (+)-8-fenilneomentol a partir do (-)-8-fenilmentol

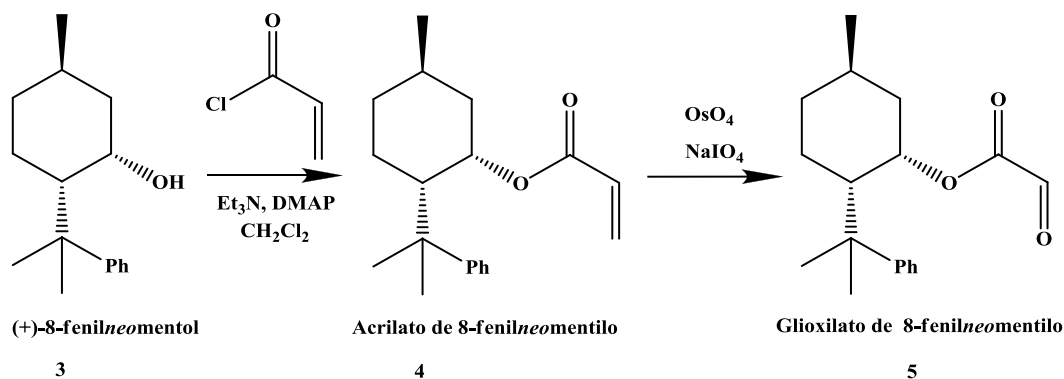
A oxidação do (-)-8-fenilmentol com  $\text{CrO}_3$  ocorre na presença de piridina. No final da reacção obteve-se um óleo castanho que foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando como eluente Hexano/ $\text{AcOEt}$  (9:1), isolando-se uma fracção da (+)-8-fenilmentona pura, cujo  $R_f = 0.53$ , com um rendimento de 60%.

A redução da (+)-8-fenilmentona com L-selectride (solução de tri-*sec*-butilborato de lítio) em THF deu origem ao (+)-8-fenilneomentol, após purificação por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente Hexano/ $\text{AcOEt}$  (9:1) com  $R_f = 0.52$  e um rendimento de cerca de 75%.

### 3.2. Síntese do Glioxilato de (+)-8-fenilneomentilo (5)



A síntese do glioilato de (+)-8-fenil*neomentilo* foi realizada como descrito na literatura<sup>14(a-b)</sup> e está representada no **esquema 16**:

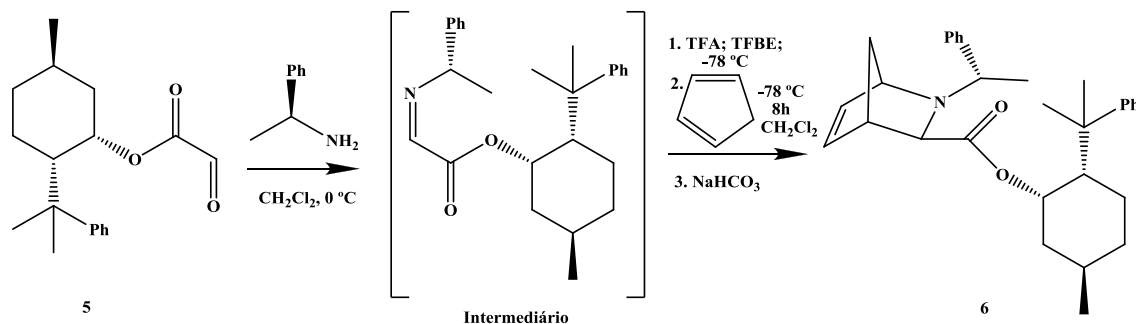


**Esquema 16:** Síntese do acrilato e glioilato de 8-fenil*neomentilo*

Fez-se reagir o (+)-8-fenil*neomentol* com o cloreto de acrilóilo de forma a obter o acrilato **4** que, por cisão oxidativa do grupo olefínico com OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>, deu origem ao glioilato de (+)-8-fenil*neomentilo* **5**.

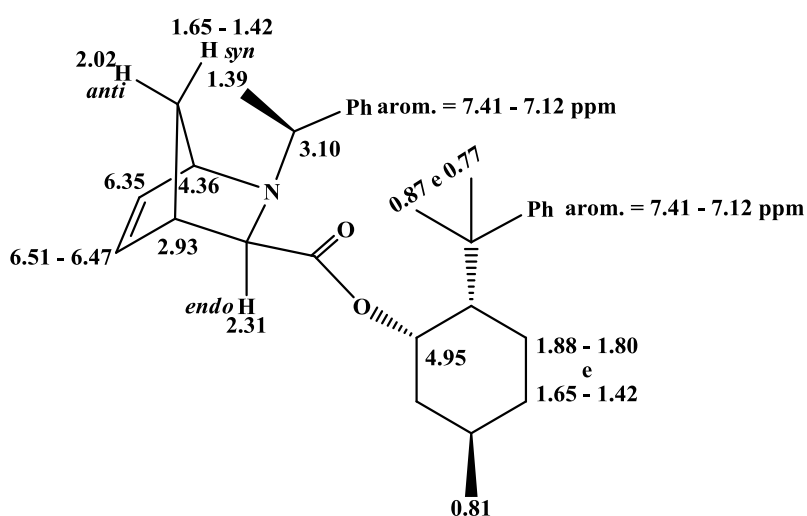
### 3.3.Reacção de aza-Diels-Alder: síntese do (1*R*, 3*S*, 4*S*)-*N*-((*S*)-1-feniletil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (+)-8-fenil*neomentilo* (aducto **6**)

Para a obtenção do aducto **6** efectuou-se a reacção de aza-Diels-Alder representada pela seguinte equação química no **esquema 17**:



**Esquema 17:** Síntese do aducto **6**

A reacção de aza-Diels-Alder ocorre entre a imina intermediária, que se forma a partir do glioxilado de 8-fenilneomentilo e da (1*S*)-feniletanamina, e o ciclopentadieno (CPD), na presença de TFA e TFBE a uma temperatura de cerca de -78 °C, durante 6h. No final, a mistura reaccional foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> e, após purificação por cromatografia em coluna, obteve-se um sólido branco (*R<sub>f</sub>* = 0.55, Hex/AcOEt 3:1), que se identificou por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, como sendo o aducto (1*R*, 3 *exo*). O rendimento das várias experiências realizadas situa-se entre os 30-45 %. A análise do espectro de RMN (atribuição de sinais) está representada na **figura 15**.

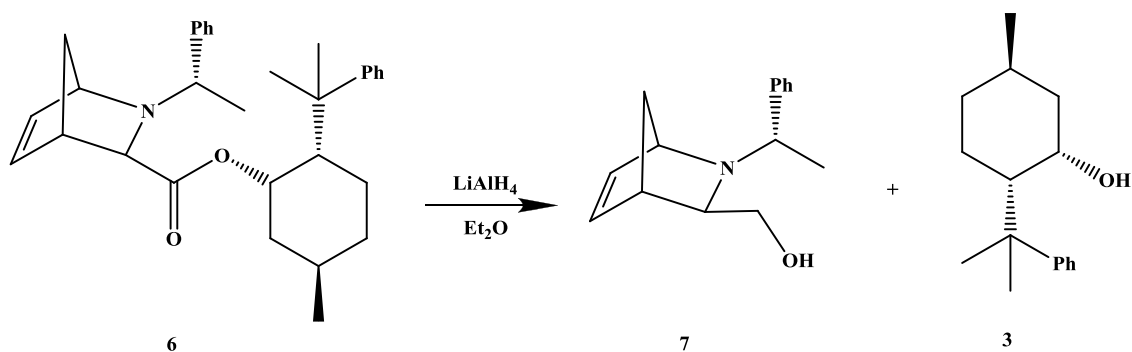


**Figura 15** – Desvios químicos característicos do Aducto (6)

Como referido na **secção 1.8.5.**, o nosso grupo de investigação já havia comprovado que o cicloaducto único 1*R*, 3*exo* se obtém quando se faz reagir a (1*S*)-feniletanamina, o glioxilato de (+)-8-fenilneomentilo e o ciclopentadieno.

### 3.4.Redução do aducto 6: síntese do ((1*R*, 3*R*, 4*S*)-*N*-((*S*)-1-feniletil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-il)metanol (aminoálcool 7)

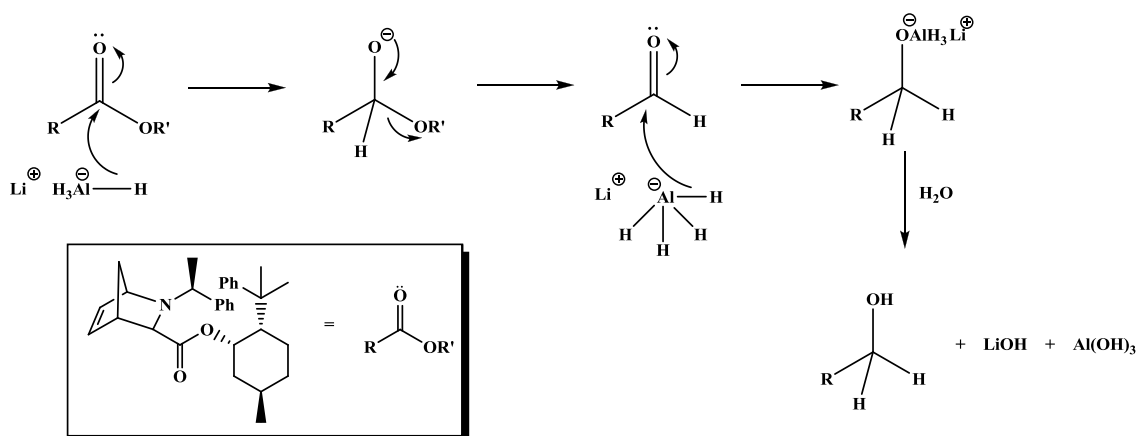
O aducto **6** foi reduzido com  $\text{LiAlH}_4$  de forma a obter-se o aminoálcool **7**. O processo está descrito no **esquema 18**:



**Esquema 18:** Reacção de redução do Aducto **6**

A redução foi efectuada com tetra-hidretoaluminato de lítio,  $\text{LiAlH}_4$ , em éter etílico. O aminoálcool foi obtido com retenção da configuração com rendimentos elevados (entre 70 e 90%), tendo-se também recuperado o auxiliar quiral. O rendimento em aminoálcool não foi superior, pois este sofre degradação quando em contacto com a luz e pela acção de calor, ou possivelmente porque fica retido na coluna de  $\text{SiO}_2$ .

O mecanismo da reacção está apresentado no **esquema 19**.



**Esquema 19:** Mecanismo de redução de ésteres com  $\text{LiAlH}_4$

Inicialmente há a adição de um hidreto ao carbono do grupo carbonilo formando-se um intermediário, que por eliminação do grupo  $R'O^-$  origina o correspondente aldeído. De seguida, ocorre novo ataque ao grupo carbonilo, agora do aldeído, por parte do hidreto, formando-se um intermediário organolítico. A adição de MeOH, seguida de adição de água serve para destruir o excesso de  $LiAlH_4$  e libertar o aminoálcool **7** do intermediário de organolítico. Nesta reacção consegue-se recuperar praticamente todo o (+)-8-fenilneomentol **3** utilizado.

A estrutura do aminoálcool foi confirmada por espectroscopia de  $^1H$ -RMN (ver secção 4.5).

### 3.5. Síntese dos homoazanucleósidos

Obtido o aminoálcool **7**, iniciou-se a tentativa de introdução de bases heterocíclicas semelhantes às constantes no ADN.

#### 3.5.1. Introdução de bases heterocíclicas no aminoálcool **7**

O plano de trabalho inicial previa a introdução de bases heterocíclicas no aminoálcool **7** por mesilação seguida de substituição nucleófila com a base pretendida. Este método já se encontra descrito na literatura para compostos semelhantes, levando sempre à obtenção dos compostos alvo com elevados rendimentos. No entanto, no caso do aminoálcool **7**, este método não foi bem sucedido, tendo sido necessário recorrer a outras metodologias na tentativa de obtenção dos compostos pretendidos.

As metodologias usadas foram as seguintes:

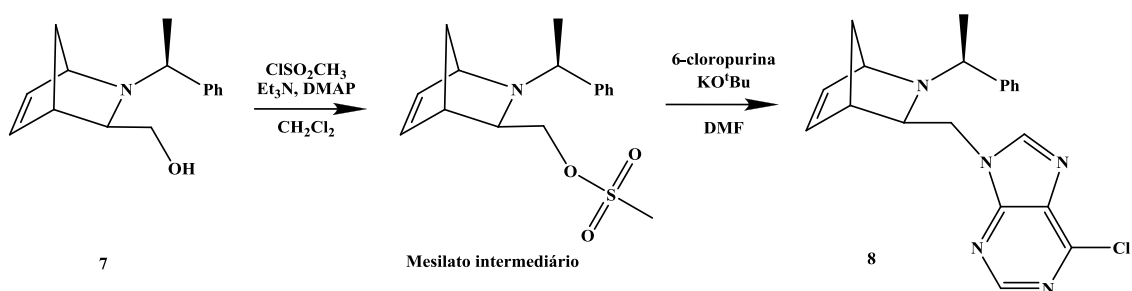
- Mesilação seguida de substituição do grupo mesilo com a base heterocíclica pretendida;
- Introdução da base *via* triflato;
- Reacção de Mitsunobu;

Seguidamente, serão apresentados os resultados obtidos em todas as tentativas efectuadas na prossecução deste objectivo.

### 3.5.1.1. Tentativa de introdução da base *via* Mesilação

A mesilação do aminoálcool visa a transformação do grupo hidroxilo num bom grupo de saída, sendo um método amplamente usado na substituição de grupos hidroxilo por outros grupos nucleófilos.

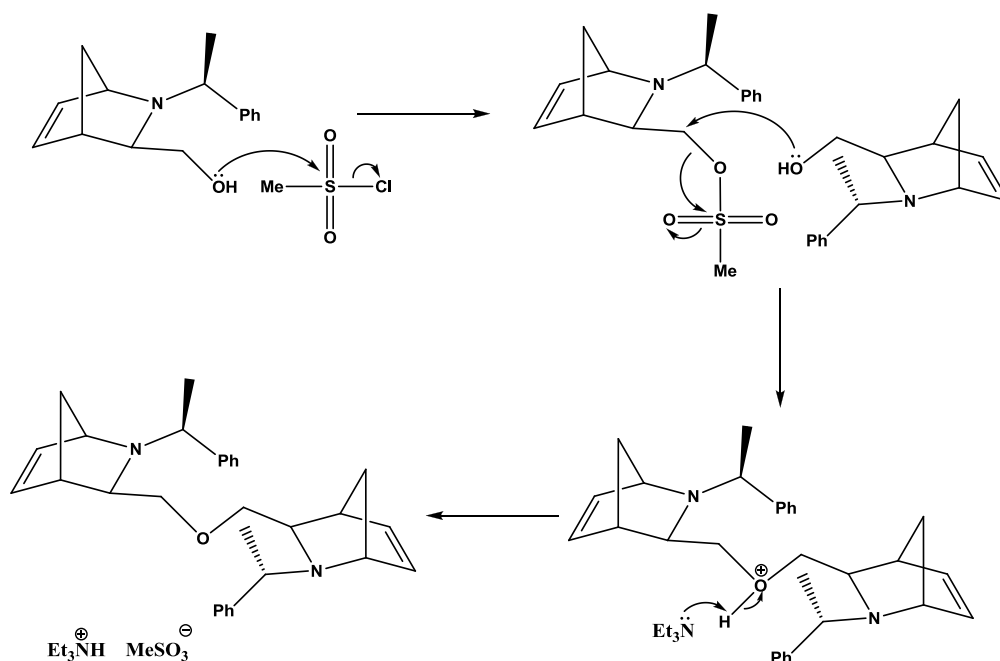
A reacção de mesilação ocorre entre o aminoálcool **7** e o cloreto de metanosulfonilo (cloreto de mesilo) para dar origem ao composto **8** e está representada no **esquema 20**.



**Esquema 20:** Introdução da base heterocíclica *via* mesilação

Como já foi comprovado em experiências anteriores no nosso laboratório, o mesilato do aminoálcool **7** é instável, pelo que não foi isolado nem purificado após a reacção. Evaporou-se o solvente, a frio e protegendo a mistura reaccional da luz, adicionou-se DMF e fez-se reagir, *in situ*, com a base heterocíclica previamente activada com  $\text{KO}^t\text{Bu}$ .

O rendimento desta reacção foi baixo, aproximadamente 6%, tendo-se formado também o éter representado no esquema abaixo, resultante da reacção entre o mesilato do aminoálcool **7** inicialmente formado e o próprio aminoálcool **7**.



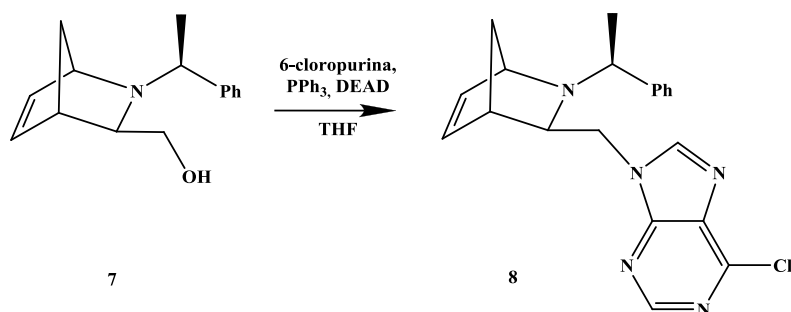
**Esquema 21:** Produtos formados aquando da mesilação de **7**

A utilização da base 6-cloropurina deve-se a esta ser a base heterocíclica análoga das bases do ADN mais simples a nível estrutural e de ser introduzida. Tal como comprovaram trabalhos realizados anteriormente no nosso grupo de investigação.

Face aos resultados obtidos tentou-se a introdução de bases heterocíclicas usando a reacção de Mitsunobu.

### 3.5.1.2. Tentativa de introdução de base *via* Reacção de Mitsunobu

A síntese de **8** pelo método de Mitsunobu está representada no esquema que se segue (**esquema 22**).

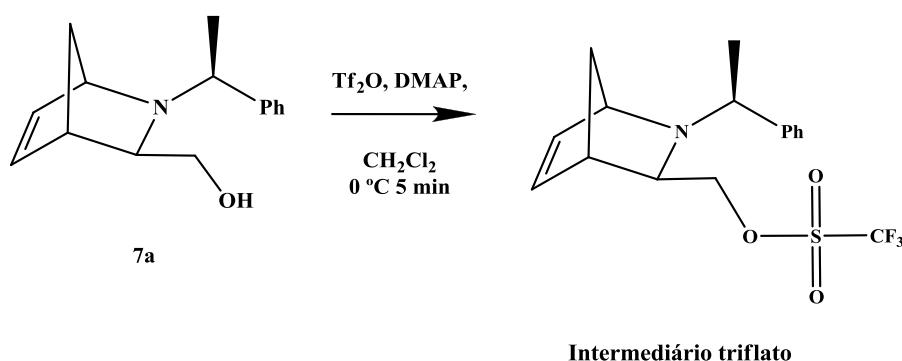


**Esquema 22:** Introdução de bases heterocíclicas *via* reacção de Mitsunobu

O mecanismo desta reacção já foi anteriormente descrito (ver secção 2.5.3.). Neste caso o nucleófilo seria a base purínica que iria atacar o catião alquilfosfónio no carbono ligado ao oxigénio, formando-se deste modo o composto pretendido e óxido de trifenilfosfina. No entanto, verificou-se que a reacção de Mitsunobu não funcionou para este aminoálcool, que foi recuperado no final da reacção. Também se recuperaram os outros reagentes iniciais, a  $\text{PPh}_3$  e a 6-cloropurina, após purificação por coluna cromatográfica. Uma possível explicação para a reacção não ter acontecido dever-se-á talvez ao impedimento estereoquímico provocado pela proximidade do grupo feniletilo ao azoto.

### 3.5.1.3. Tentativa de introdução de base heterocíclica *via* formação de triflato

Ainda na tentativa de se obterem os compostos pretendidos, efectuou-se a transformação do aminoálcool no correspondente trifluorometanossulfonato.<sup>20</sup> Este método constitui uma variação ao da mesilação, e esperava-se levar a melhores resultados, já que o triflato é melhor grupo de saída que o mesilato. A equação química que traduz a reacção em questão está representada no **esquema 23**.



**Esquema 23:** Formação do triflato a partir do aminoálcool e do anidrido triflico

O mecanismo da reacção é análogo ao da mesilação, usando-se neste caso o anidrido triflico para a formação do triflato. Após coluna cromatográfica usando como eluente: Hexano/ $\text{AcOEt}$  (3:1), obteve-se uma fracção pura de um novo composto, que se esperava ser o composto pretendido, mas que se veio a verificar, por  $^1\text{H}$ -RMN, ser o éter do composto pretendido **17**, cuja formação já tinha sido observada aquando da mesilação (**esquema 21**).

Os resultados obtidos em todas estas tentativas de introdução de bases, que à partida não se previa que dessem problemas, levaram a que fosse equacionada uma abordagem diferente para este passo reaccional. Havia que fazer um estudo mais aprofundado dos vários factores que eventualmente pudessem estar a influenciar este resultado, nomeadamente o impedimento estereoquímico provocado pelo grupo feniletilo. Por outro lado, a tentarem-se outras alternativas de introdução de bases, seria necessário dispor de maiores quantidades de álcool de partida, pelo que se optou por usar para este estudo em vez do aminoálcool **7a** o aminoálcool **7b**, mais facilmente acessível e que permitiria tirar as conclusões pretendidas.

### 3.5.2. Introdução de bases no composto **7b**

Como foi referido, o uso deste composto como substrato para a introdução de bases heterocíclicas visava por um lado verificar se o insucesso se devia ao impedimento estereoquímico provocado pelo grupo metilo do feniletilo e, por outro lado, explorar outras metodologias de substituição do grupo hidroxilo num composto análogo mais facilmente acessível (**figura 16**).



**Figura 16** – Aminoálcoois utilizados para tentativa de introduções de bases heterocíclicas

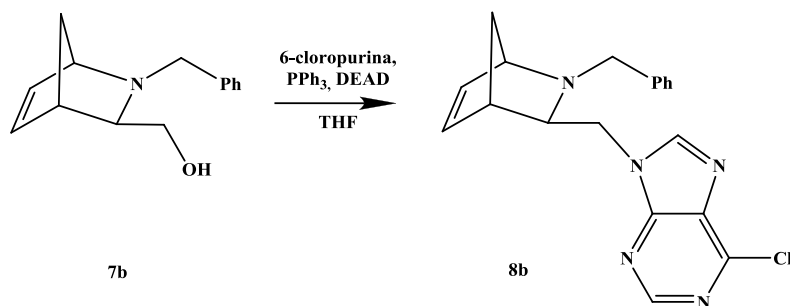
A introdução de bases heterocíclicas no aminoálcool **7b** já foi testada com êxito no nosso grupo de investigação<sup>26</sup>.

As *vias* de introdução de bases heterocíclicas testadas neste trabalho foram a reacção de Mitsunobu e o uso de um Amidato, como intermediário reactivo.



### 3.5.2.1. Tentativa de introdução de bases heterocíclicas *via* Mitsunobu

A reacção de Mitsunobu foi realizada nas mesmas condições que para o aminoálcool **7a** e encontra-se representada no **esquema 24**.



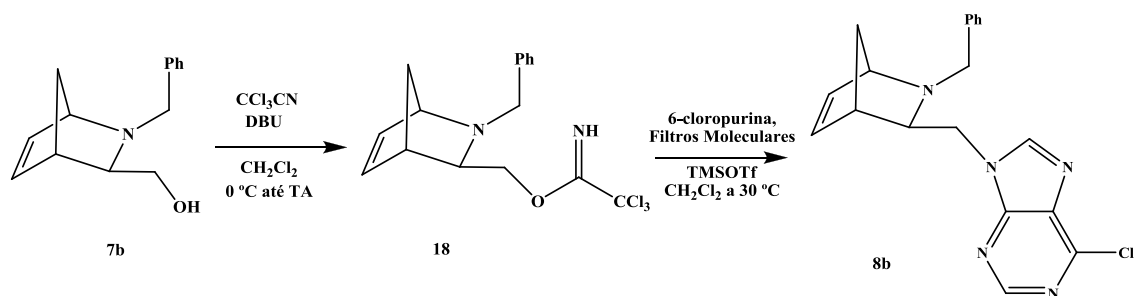
**Esquema 24:** Introdução de bases heterocíclicas no *via* reacção de Mitsunobu

A reacção ocorre como descrito na secção **2.5.1.2**.

Obteve-se o 3-((6-cloro-9H-purina)metil)-N-benzil-(1R, 3R, 4S)-2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-eno (composto **8b**) com um rendimento de aproximadamente 50%. Este resultado parece comprovar que o facto de o aminoálcool **7a** não reagir se deve ao impedimento estereoquímico existente neste aminoálcool.

### 3.5.2.2. Tentativa de introdução de bases heterocíclicas *via* Amidato

Tentou-se, de seguida, a introdução da 6-cloropurina em **7b** *via* amidato, de acordo com um método descrito na literatura.<sup>24</sup> Se o método levasse à formação do produto **8b** seria posteriormente repetido com o aminoálcool **7a**. A síntese pretendida encontra-se representada no **esquema 25**.



**Esquema 25:** Tentativa de introdução de bases heterocíclicas *via* amidato

Começou-se por fazer reagir **7b** com tricloroacetonitrilo, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tendo-se obtido o correspondente 2,2,2-tricloroacetamido de ((1*R*, 3*R*, 4*S*)-*N*-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-il)metilo (amido **18**) com um rendimento de 76%.

A segunda parte da síntese consistia na reacção do amido com a 6-cloropurina na presença de TMSOTf.

No entanto, ao fim de 19 dias em agitação a 30°C, verificou-se que não havia ocorrido qualquer reacção.

Face aos resultados obtidos nas tentativas de introdução de bases heterocíclicas no aminoálcool **7**, optou-se por abandonar esta via sintética e explorar uma via alternativa para a obtenção dos homoazanucleósidos pretendidos (ver **esquema 2**, secção **1.3**)

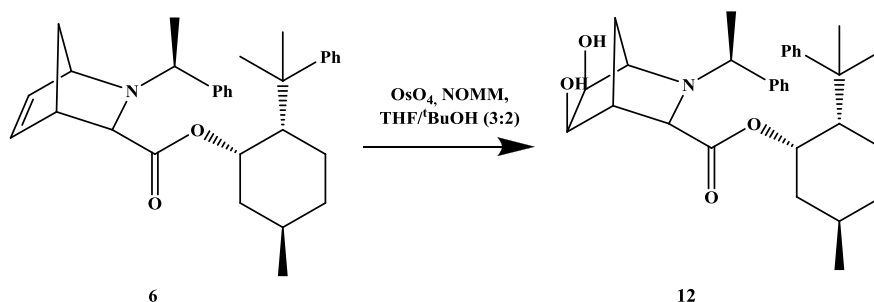
### **3.6. Metodologia alternativa de síntese dos homoazanucleósidos pretendidos**

A nova metodologia adoptada tem a desvantagem de necessitar de mais duas etapas sintéticas (protecção e desprotecção) para a obtenção dos produtos pretendidos, já que inclui uma etapa de protecção e outra de desprotecção de grupos hidroxilo. Esta desvantagem espera ver-se compensada pelo sucesso de cada uma das etapas reaccionais e, também, com o facto dos derivados sililados serem mais fáceis de purificar. As diferentes etapas desta nova metodologia são as seguintes:

- Di-hidroxilação do aducto **6**;
- Cisão oxidativa do aducto di-hidroxilado e redução do respectivo composto pirrolidínico;
- Di-sililação do éster hidroxilado aberto;
- Redução do éster di-sililado
- Introdução das bases heterocíclicas;
- Desprotecção dos grupos sililo para dar origem aos grupos hidroxilo livres.

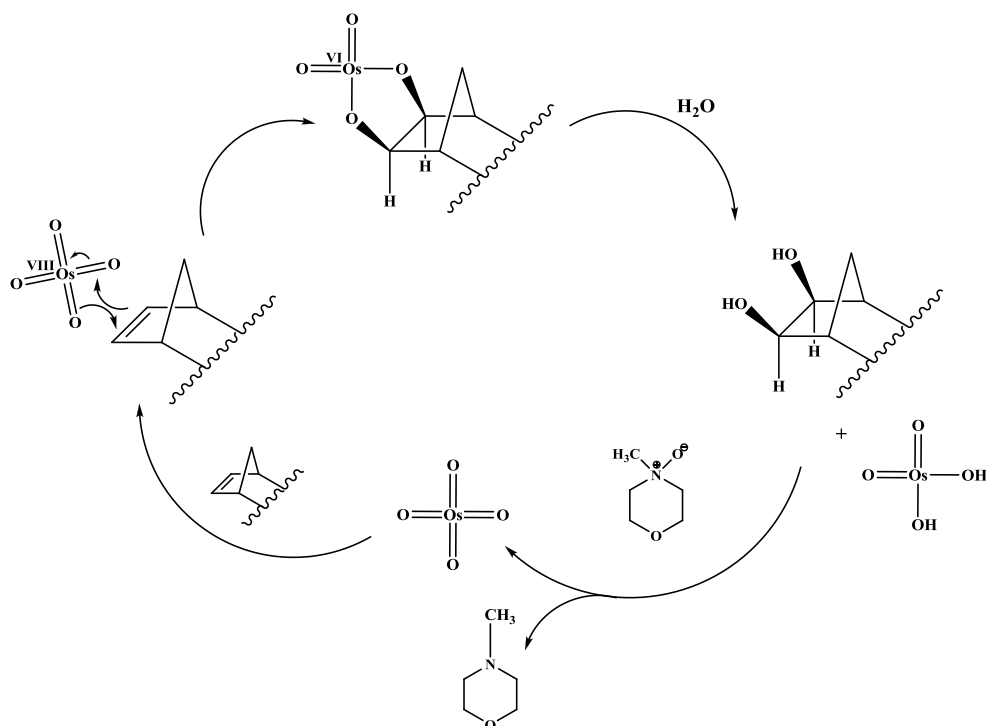
### 3.6.1. Di-hidroxição do aducto 6

A di-hidroxição do aducto **6** encontra-se representada no **esquema 26**.



**Esquema 26:** Di-hidroxição do Aducto **6**

A reacção é efectuada com tetróxido de ósmio na presença de N-óxido de metilmorfolina como co-oxidante. Como solvente usa-se uma mistura de THF/*t*BuOH na proporção de 3:2. O mecanismo desta reacção encontra-se seguidamente apresentado:



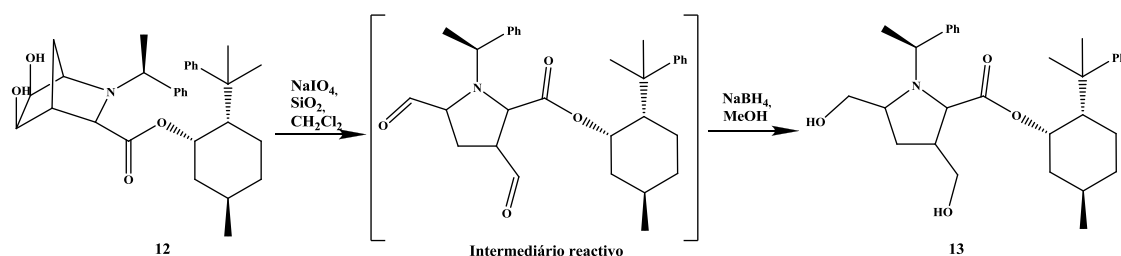
**Esquema 27:** Mecanismo da di-hidroxição do aducto **6** com  $\text{OsO}_4$

A di-hidroilação da parte olefínica do biciclo respeitante aos carbonos C<sub>5</sub>=C<sub>6</sub> ocorre por adição *syn* do OsO<sub>4</sub> ao alceno pela face *exo* (menos impedida). O intermediário cíclico formado sofre hidrólise dando origem a um diol vicinal e a H<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>. O OsO<sub>4</sub> é um reagente caro e muito tóxico, sendo por isso utilizado em quantidade catalítica (0.01 equivalente). O uso de NOMM como co-oxidante tem como função oxidar o Os<sup>VI</sup> a Os<sup>VIII</sup> permitindo assim a continuação do ciclo oxidativo representado (**esquema 27**).<sup>7a</sup>

A mistura reaccional foi filtrada por celite/sílica, lavando estes sólidos com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. O composto foi purificado e obteve-se assim o (1*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*)-5,6-di-hidroxi-2-((*R*)-1-feniletil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (composto **11**) um sólido branco, identificado como sendo o produto pretendido por <sup>1</sup>H-RMN (*R<sub>f</sub>* = 0.14 – eluente: Hexano/AcOEt (2:1)) e caracterizado também por <sup>13</sup>C-RMN. Os rendimentos para esta reacção foram de 70%.

### 3.6.2. Síntese do composto 13

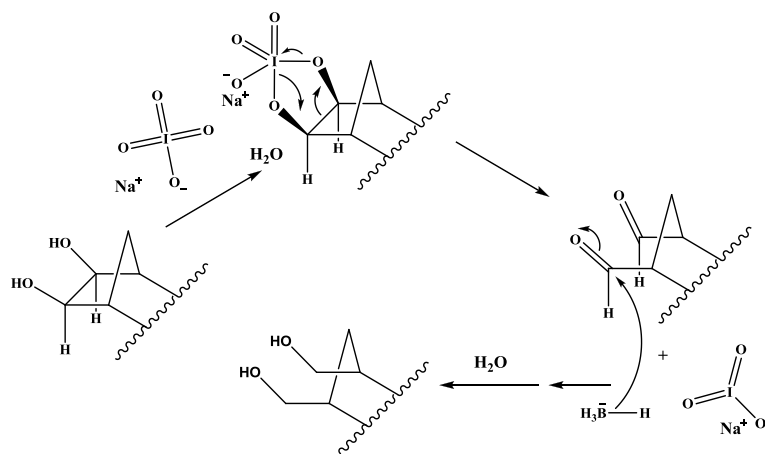
Os processos de cisão oxidativa seguida de redução estão representados no **esquema 28**:



**Esquema 28:** Cisão oxidativa do aducto di-hidroilado e redução do respectivo composto pirrolidínico

Na oxidação de um diol vicinal com NaIO<sub>4</sub> ocorre inicialmente a formação de um intermediário cíclico, dando-se depois a ruptura da ligação C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> e a formação do respectivo aldeído e IO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Por sua vez, o mecanismo de redução do aldeído é semelhante à redução com LiAlH<sub>4</sub> descrita na secção 2.4.<sup>7a</sup>



**Esquema 29:** Cisão oxidativa do diol vicinal e redução do dialdeído

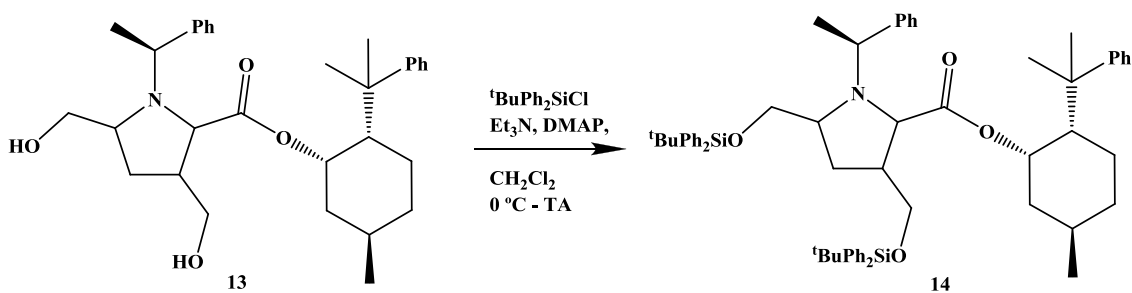
A obtenção do 3,5-bis(hidroximetil) ((*R*)-*N*-feniletil)-1-pirrolidina-2-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (composto **13**) é feita com um rendimento global de 63%.

### 3.6.3. Reacção de protecção dos grupos hidroxilo do composto 13

A protecção de grupos hidroxilo sob a forma de éteres de silício é um método muito usado neste tipo de compostos.<sup>25</sup>

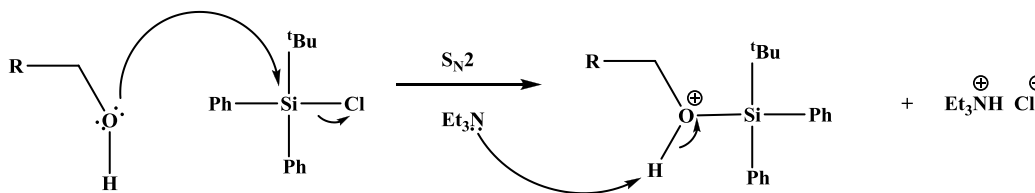
Podem ser utilizados como agentes protectores o cloreto de trimetilsililo<sup>25a</sup>, o cloreto de trietilsililo<sup>25b,c</sup>, o cloreto de *tert*-butildimetilsililo<sup>25b,c</sup>, o cloreto de triisopropilsililo<sup>25</sup>, o anidrido acético<sup>25</sup> e o cloreto de *tert*-butildifenilsililo<sup>25</sup>, entre outros.

O agente protector utilizado foi o cloreto de *tert*-butildifenilsililo e a reacção está representada no **esquema 30**.



**Esquema 30:** Reacção de protecção dos grupos hidroxilo, por di-sililação

A reacção foi realizada na presença de Et<sub>3</sub>N e quantidades catalíticas de DMAP, em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente. O seu mecanismo está representado no **esquema 31**.



**Esquema 31:** Sililação de um álcool primário

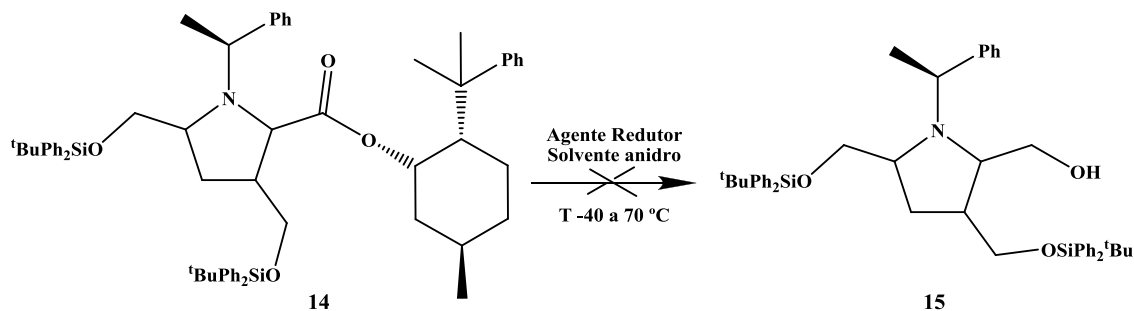
A mistura final foi purificada por coluna cromatográfica, obtendo-se o 3,5-bis ((*tert*-butildifenilsililoxi)metil) (*N*-(*R*)-feniletil)-1-pirrolidina-2-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (composto **14**) pretendido com rendimentos entre os 50-60 %.

A decisão de optar pela sililação em vez da aceptilação deve-se ao facto da etapa seguinte ser a redução do éster do *neomentilo*

#### 3.6.4. Tentativa de redução do composto **14**. Obtenção do novo aminoálcool **15**

A redução do composto **14** foi testada com vários agentes redutores, começando-se pelo LiAlH<sub>4</sub> (em Et<sub>2</sub>O ou THF), seguido por BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S (em THF), depois pelo DIBAL (em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e por fim com LiBH<sub>4</sub> (em THF), mas em nenhum dos casos a redução foi bem sucedida, não se conseguindo obter 3,5-bis ((*tert*-butildifenilsililoxi)metil) (*N*-(*R*)-feniletil)-1-pirrolidin-2-il)metanol (composto **15**).

O **esquema 32** demonstra as condições em que a reacção foi realizada.



**Esquema 32:** Reacção de redução do composto **14**

O mecanismo para esta reacção é semelhante, para todos os agentes redutores, ao que se pode encontrar descrito na secção **2.4**.

Em todas as tentativas de redução com  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ , DIBAL e com  $\text{LiBH}_4$  recuperou-se o composto de partida sem que tenha havido reacção sem grandes perdas de composto.

Na reacção com  $\text{LiAlH}_4$ , realizada com a uma temperatura entre os  $0^\circ\text{C}$  e a temperatura ambiente obteve-se o composto reduzido, mas também se removeu um dos grupos protectores. O facto de ter saído um dos grupos protectores, faz com que este novo composto tenha dois grupos hidroxilo livres para reagir e então a reacção seguinte, que seria a introdução de uma base heterocíclica não pode ser realizada, sob pena de se obter dupla substituição do grupo hidroxilo e a reacção não ser regiosselectiva.

De forma a conseguir reduzir, única e exclusivamente, o éster **14** ao aminoálcool **15** realizou-se a reacção usando o  $\text{LiAlH}_4$  e variando ou a quantidade equivalente deste ou a temperatura, mas em nenhum dos casos se obteve o composto **15**.

Esta abordagem para a obtenção dos compostos pretendidos também não foi bem sucedida, mas por falta de tempo o trabalho experimental foi dado por concluído nesta fase.

#### 4. Conclusões e perspectivas

O objectivo deste projecto era a obtenção de homoazanucleósidos com potencial actividade anti-vírica e anti-neoplásica, sendo necessária a preparação dos precursores adequados para a introdução das bases azotadas. Este objectivo não foi cumprido uma vez que as duas metodologias de síntese utilizadas para a obtenção dos mesmos se mostraram ineficazes.

No primeiro método, verificou-se que a partir da obtenção do aminoálcool (**7**) não se conseguiu avançar para nenhum novo produto de uma forma eficaz. As tentativas de introdução de bases heterocíclicas análogas às do ADN foram infrutíferas a maior parte das vezes e das vezes em que funcionaram, obtiveram-se rendimentos muito baixos. Para além disso, sempre que se tentou repetir a reacção esta não funcionou ou o rendimento manteve-se baixo. Em alguns dos casos, o insucesso das reacções parece dever-se a efeitos estereoquímicos do grupo metilo da feniletilamina, já que a reacção análoga usando o derivado com a benzilamina funcionou.

A mudança de metodologia, para um método já estudado pelo nosso grupo de investigação na síntese de homoazanucleósidos semelhantes aos pretendidos neste projecto, também não levou a melhores resultados. As etapas que permitiram obter o composto protegido (**14**) ocorreram como previsto com rendimentos elevados, mas quando se tentou reduzir o grupo éster deste composto para se proceder à introdução das bases, a reacção não ocorreu como previsto para nenhum dos agentes redutores ensaiados: Com  $\text{BH}_3\cdot\text{MeS}$ , DiBAL ou  $\text{LiBH}_4$ . A redução não ocorreu, tendo-se recuperado reagente de partida. No caso do LAH, foram realizadas várias tentativas de redução do composto **14**, variando os equivalentes de LAH em relação ao composto **14** e/ou a temperatura. No entanto, as condições que permitiram reduzir o grupo éster de **14** também levaram à remoção de um dos grupos protectores, não se conseguindo nunca obter o composto alvo, **15**.

Seria importante conseguir avançar com a primeira metodologia, já que esta envolve menos passos reaccionais que a segunda. A transformação do grupo hidroxilo do aminoálcool (**7**) num melhor grupo de saída não parece ter sido sempre eficaz, pelo que eventualmente seriam de tentar outros grupos de partida. No caso do amidato, como a sua síntese foi bem conseguida, seria talvez de investir um pouco mais na reacção subsequente com a base heterocíclica, tentando variar as condições reaccionais utilizadas.



A obtenção dos compostos pretendidos pela segunda metodologia *via* derivados *O*-protegidos pode ser uma alternativa, desde que se arranjam grupos protectores estáveis às condições de redução do grupo éster ou, então, agentes redutores mais eficientes. Também, será ainda necessário explorar a introdução posterior das bases bem como a subsequente remoção dos grupos protectores.

## 5. Parte Experimental

### 5.1. Aspectos Gerais

Os reagentes comerciais (Aldrich Chemical Company) foram usados sem purificação prévia à exceção do ciclopentadieno.

Os solventes utilizados nas reacções foram purificados por destilação sobre um agente secante adequado, seguindo os procedimentos descritos em “*Vogel’s textbook of practical organic chemistry, 5th ed.*”, de acordo com os seguintes métodos:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ),  $\text{Et}_2\text{O}$  (K), THF (K), DMF ( $\text{CaH}_2$ ),  $\text{Et}_3\text{N}$  ( $\text{CaH}_2$ ).

O ciclopentadieno utilizado nas reacções de aza-Diels-Alder foi bidestilado imediatamente antes da sua utilização.

O acompanhamento das reacções, bem como a identificação das fracções recolhidas nos processos de purificação por cromatografia em coluna foi feito utilizando a técnica de cromatografia em camada fina (TLC), usando placas de gel de sílica *Merck 60 F<sub>254</sub>*, reveladas em luz U.V. ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ; lâmpada U.V.: VOO 7752 da *Vilben Lourmat*), em vapores de iodo, em solução etanólica de *p*-anisaldeído e aquecidas.

Os solventes foram eliminados sob pressão reduzida através de um evaporador rotativo *Buchi* modelo *Heating Bath B-490*.

As purificações foram feitas por cromatografia em coluna de gel de sílica chromagel 60 A da *SDS* (tamanho das partículas 35-70  $\mu\text{m}$ , pH = 7, superfície mássica 550  $\text{m}^2/\text{g}$ ).

#### **Equipamento de RMN\***

Espectrómetro Digital de Ressonância Magnética Nuclear: BRUKER AVANCE III 400 operando a 400 MHz.

O espectrómetro está concebido para a análise de amostras em fase líquida e está equipado com unidades de temperatura variável que permitem a operação numa gama de temperaturas de  $-150^\circ\text{C}$  a  $180^\circ\text{C}$  e permitem a análise de vários núcleos, tais como,  $^{51}\text{V}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ .

#### **Características e preparação das amostras**

As amostras para análise devem estar em fase líquida e as soluções foram preparadas com solventes deuterados para a análise protónica. As determinações dos espectros de ressonância foram realizadas à temperatura ambiente, usando o tetrametilsilano (TMS) como referência interna nas amostras dissolvidas em

clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), dimetilsulfoxido deuterado ( $\text{DMSO-d}^6$ ), metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e  $\text{D}_2\text{O}$ .

A concentração necessária da amostra dependia da abundância isotópica do núcleo de interesse para investigação.

O volume típico da amostra utilizada é de cerca de 0.5 mL e as amostras foram analisadas encapsuladas em tubos de quartzo (4 mm diâmetro por 140 mm comprimento).

A representação esquemática da análise dos espectros encontra-se especificada do seguinte modo:

$^1\text{H}$ -RMN (solvente utilizado) –  $\delta$  H (desvio químico em ppm), multiplicidade do sinal – s (singleto), sl (singleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), q (quarteto) e m (multiplete), área relativa do sinal ( $n\text{H}-n'$ ,  $n = \text{n}^\circ$  de protões e  $n' = \text{n}^\circ$  do protão na molécula),  $J$  (constante de acoplamento em  $\text{Hz}$ ), localização do protão na molécula.

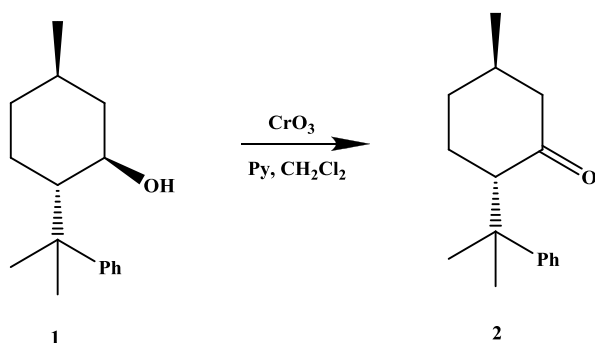
$^{13}\text{C}$ -RMN (solvente utilizado) –  $\delta$  C (desvio químico em ppm), localização do átomo de carbono na molécula.

\*informações retiradas de <http://www.cemup.up.pt/cemup3lrmn.htm>, acedido em 22/12/2010.

## 5.2. Síntese do 8-fenilneomentol (3)

A síntese do 8-fenilneomentol (3) envolve duas etapas reacionais. Oxidação do 8-fenilmentol (1) para dar origem à 8-fenilmentona (2), seguida de redução desta para originar o 8-fenilneomentol (3).

### 5.2.1. Síntese da 8-fenilmentona (2) a partir do 8-fenilmentol (1)



A uma solução de piridina (28 mL, 391 mmol, 12 eq.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (75 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado, em pequenas porções,  $\text{CrO}_3$  (14.21 g, 142 mmol, 4.3 eq.) e gota-a-gota a uma solução de **1** (5.45 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (15 mL).

A mistura reaccional permaneceu em agitação por cerca de 4h, tempo ao fim do qual se verificou (CCF) que todo o composto de partida havia reagido. Filtrou-se a mistura reaccional com Celite e os sólidos foram lavados com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 100 mL).

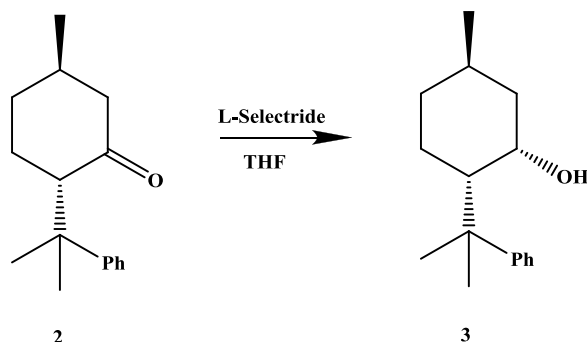
As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl (100 mL), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo castanho impuro ( $m = 5.78\text{ g}$ ).

O composto impuro foi purificado por coluna cromatográfica utilizando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Obteve-se a mentona **2** pura com uma massa de 3.26 g ( $\eta = 60\%$ ).

**Tabela 1:** Síntese da 8-fenilmentona

Exp.	8-fenilmentol m/g (n/mmol)	$\text{CrO}_3$ m/g (n/mmol)	Piridina V/mL (n/mol)	8-fenilmentona m/g (n/mmol)	$\eta$ (%)
<b>1</b>	5.45 (23.4)	14.21 (142)	28 (0.39)	3.26 (13.2)	60
<b>2</b>	10.53 (43.04)	17.21 (172)	74 (1.03)	6.05 (26.2)	61

### 5.2.2. Redução de 2 com *L*-Selectride para obter o 8-fenilneomentol (3)



Uma solução de **2** (21.1 g, 91.2 mmol, 1 eq.) em THF anidro (90 mL) foi adicionada gota-a-gota a uma solução 1.0 M de L-Selectride em THF (183 mL, 2 eq.) a 0° C. A mistura permaneceu em agitação durante 10h a 0° C, ao fim deste tempo adicionou-se, a 0° C, uma solução de NaOH (30 mL, 1.2 mmol, 1 eq.) seguida de adição muito lenta de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 33 % (46 mL, 456 mmol, 5 eq.).

A mistura reaccional manteve-se em agitação durante a noite à temperatura ambiente.

Separaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (4 x 100 mL), as fases orgânicas resultantes foram lavadas com solução saturada de NaCl (100 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo incolor impuro. Este óleo foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente Hexano AcOEt (9:1). O produto obtido foi identificado como sendo o composto **3** por <sup>1</sup>H-RMN. Foi obtido o composto **3** puro com uma massa de 15.31 g (η = 72 %).

Na tabela seguinte estão compilados os dados referentes às experiências realizadas.

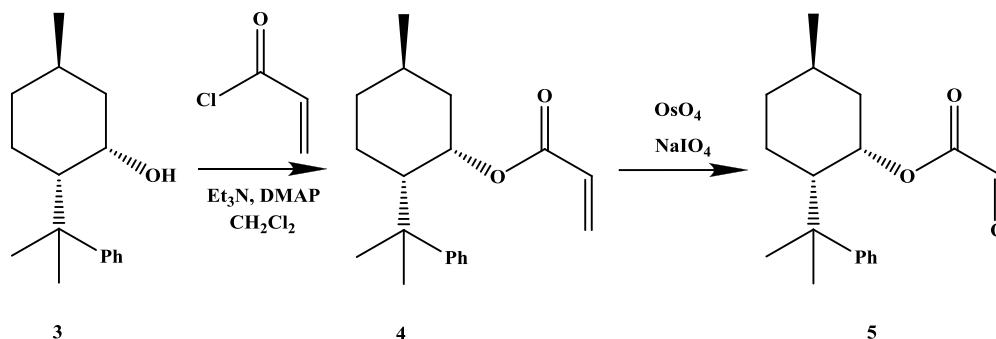
**Tabela 2:** Síntese da 8-fenil*neomentol* (**3**)

Exp.	8-fenilmentona m/g (n/mmol)	L-Selectride* V/mL (n/mmol)	NaOH m/g (n/mmol)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> V/mL (n/mmol)	Composto 3 m/g (n/mmol)	η (%)
1	21.1 (91.6)	137 (137)	3.6 (90)	46 (456)	15.31 (65.89)	72
2	3.24 (14)	28 (28)	0.56 (14)	7 (70)	2.47 (10.64)	76
3	6.12 (26.6)	52 (52)	1.04 (26)	13 (130)	4.64 (19.95)	75

\*solução de concentração 1.0 M em THF

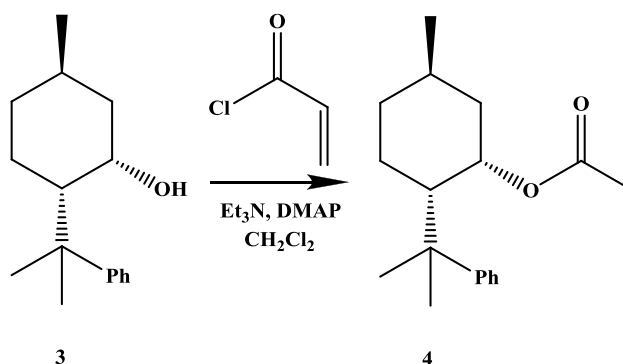
### 5.3. Síntese do Glioxilato de 8-fenilneomentilo (5)

A síntese do glioxilato de 8-fenilneomentilo envolve duas reacções que estão apresentadas no esquema:



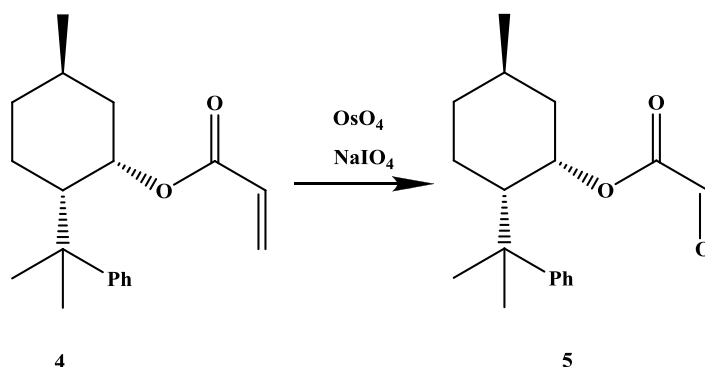
Os dois passos reaccionais estão descritos nos pontos seguintes.

#### 5.3.1. Formação do Acrilato de 8-fenilneomentilo (4)



A uma solução de **3** (15.26 g, 65.67 mmol, 1 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (60 mL) foi adicionado DMAP (1.13 g, 9.23 mmol, 0.14 eq.) seguido de Et<sub>3</sub>N (18 mL, 129 mmol, 2 eq.). Arrefeceu-se a mistura a 0°C e adicionou-se, por funil de adição, uma solução de cloreto de acrilóilo (11 mL, 135 mmol, 2 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (15 mL). Após se verificar o consumo completo de **3** adicionou-se à mistura reaccional NaHCO<sub>3</sub> (60 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 100 mL), as fases aquosas foram lavadas com solução saturada de NaCl (100 mL), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo alaranjado, que foi filtrado por Celite/Sílica usando Hexano/AcOEt (9:1) como solvente. A Celite/Sílica foi lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para outro balão. Ambos os balões foram testados (CCF) para se verificar se havia a existência de acrilato **4**. Após este procedimento evaporou-se o solvente do balão que continha o acrilato **4** e obteve-se um óleo que foi utilizado na reacção seguinte (m = 18.20 g).

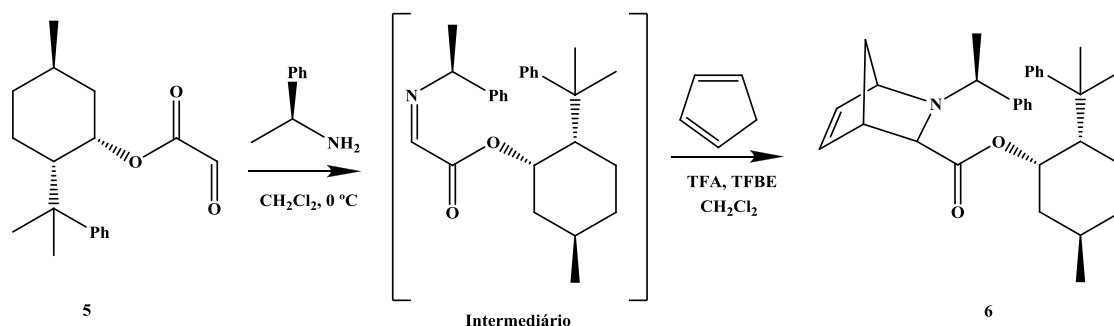
### 5.3.2. Obtenção do Glioxilato de 8-fenilneomentilo (5)



A uma solução de acrilato **4** (18.20 g, 63.34 mmol, 1 eq.) em dioxano:H<sub>2</sub>O (3:1) (150 mL), juntou-se 65 mL de uma solução de OsO<sub>4</sub> (solução 0.0098 M em dioxano:H<sub>2</sub>O (3:1), 0.01 eq.), deixou-se a solução em agitação durante cerca de 1h e adicionou-se uma mistura de NaIO<sub>4</sub> (13.01 g, 60.83 mmol, 0.96 eq.) e KIO<sub>4</sub> (15.28 g, 66.43 mmol, 1.04 eq.), em pequenas porções, ficando a mistura reaccional de cor creme no final da adição. A mistura permaneceu em agitação durante a noite, cerca de 12h, à temperatura ambiente. Após este tempo adicionou-se H<sub>2</sub>O (150 mL) para dissolver o sólido existente e AcOEt (150 mL).

Separaram-se as duas fases que se formaram e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (4 x 100 mL), as fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl (100 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo castanho, m = 15.75 g (R<sub>f</sub> = 0.39, eluente: AcOEt), que foi usado no passo seguinte sem qualquer purificação.

#### 5.4.Reacção de aza-Diels-Alder para obtenção do Aducto 6



Num schlenk contendo filtros moleculares 4Å, colocou-se o glioxilato de 8-fenilneomentilo (3.72 g, 12.14 mmol, 1 eq.) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (20 mL). Arrefeceu-se o sistema, a 0 °C, adicionou-se (1*S*)-feniletanamina (1.7 mL, 13.18 mmol, 1.1 eq.) e deixou-se a mistura reaccional em agitação durante 1 hora, para formação da imina intermediária. Ao fim deste tempo, arrefeceu-se o sistema, a -78 °C (N<sub>2</sub> líquido/Acetona) e adicionou-se TFA (1 mL, 13.05 mmol, 1.1 eq.), seguido de TFBE (1.7 mL, 13.42 mmol, 1.1 eq.) e ciclopentadieno (2.1 mL, 26.1 mmol, 2.1 eq.). A mistura reaccional permaneceu em agitação, mantendo-se a uma temperatura abaixo dos -60 °C, durante 3 horas. Adicionou-se mais ciclopentadieno (2.1 mL, 26.1 mmol, 2.1 eq.) e o sistema permaneceu em agitação nas mesmas condições por mais 3 horas. Ao fim deste tempo, adicionou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) e NaHCO<sub>3</sub> sólido (2.3 g). A mistura final permaneceu em agitação durante a noite para neutralizar todo o ácido presente na reacção.

A mistura foi filtrada por celite/sílica, sendo o schlenk e a celite/sílica lavados com porções de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e com água. Separaram-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo castanho de massa 4.78 g, que foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente Hexano/AcOEt (3:1).

Obteve-se uma fracção pura, um sólido amarelo claro, de 1.96 g ( $\eta$  = 35%) de  $R_f$  = 0.56. O produto obtido foi identificado como sendo o Aducto **6** por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN.

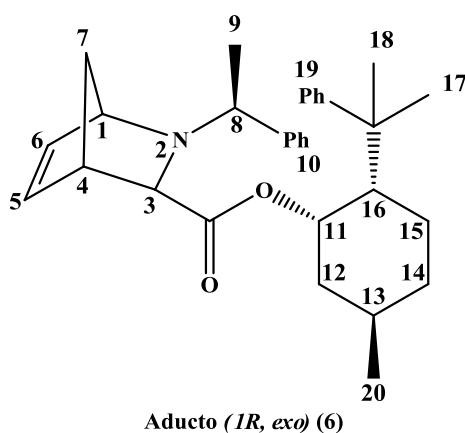
Os resultados obtidos nas diferentes experiências estão sumariados na tabela que se segue.



**Tabela 3:** Reações de aza-Diels-Alder

Reagentes \ Experiência	1	2	3	4*
<b>Glioxilato de 8-fenilneomentilo</b> m/g (n/mmol)	6.45 (21.0)	3.72 (12.1)	3.72 (12.1)	15.53 (50.68)
<b>(1S)-feniletanamina</b> V/mL (n/mmol)	3.0 (23)	1.7 (13)	1.7 (13)	7.2 (56)
<b>TFA</b> V/mL (n/mmol)	1.8 (23)	1.0 (13)	1.0 (13)	4.3 (56)
<b>TFBE</b> V/mL (n/mmol)	2.9 (23)	1.7 (13)	1.7 (13)	8.0 (63)
<b>CPD</b> V/mL (n/mmol)	7.4 (91)	4.2 (52)	4.2 (52)	16.3 (203)
<b>NaHCO<sub>3</sub></b> Sólido e sol. sat.	3.8 g e 40 mL	2.3 g e 20 mL	2.3 g e 20 mL	8.52 g e 85 mL
<b>Aducto (1R, 3<sub>exo</sub>)</b> m/g (n/mmol)	3.27 (7.14)	1.94 (4.24)	1.33 (2.90)	8.82 (19.3)
<b>η (%)</b>	34	35	24	38

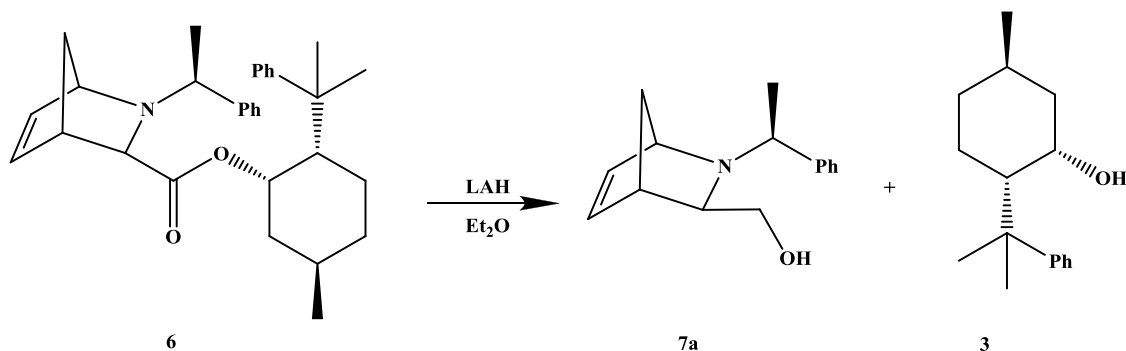
\*nesta reação o CPD foi adicionado a primeira vez e deixou-se reagir por 4h antes da adição da segunda porção. Depois deixou-se a reagir por mais 4h.



NOTA: Na imagem acima onde se lê “Aducto (1R, 3<sub>exo</sub>)” deve ler-se “Aducto (1R, 3<sub>exo</sub>)”

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 7.41 – 7.12 (m, 10H,  $5\text{H}_{10}$  e  $5\text{H}_{19}$ ), 6.51 – 6.47 (m,  $1\text{H}_5$ ), 6.35 (dd,  $1\text{H}_6$ ,  $J = 5.6, 1.7$  Hz), 4.95 (sl,  $1\text{H}_{11}$ ), 4.36 (sl,  $1\text{H}_1$ ), 3.10 (q,  $1\text{H}_8$ ,  $J = 6.5$  Hz), 2.93 (sl,  $1\text{H}_4$ ), 2.31 (sl,  $1\text{H}_3$ ), 2.02 (d,  $1\text{H}_{7\text{syn}}$ ,  $J = 8.4$  Hz), 1.88 – 1.80 (m, 1H, 8-FNM), 1.65 – 1.42 (m, 6H,  $1\text{H}_{7\text{anti}}$  5H do 8-FNM), 1.39 (d,  $3\text{H}_9$ ,  $J = 6.6$  Hz), 0.92 (m,  $1\text{H}_{13}$ ), 0.87 – 0.77 (2s, 6H,  $3\text{H}_{17}$  e  $3\text{H}_{18}$ ) 0.83 (d,  $3\text{H}_{20}$ ,  $J = 6.5$  Hz).

### 5.5.Redução do Aducto 6 com $\text{LiAlH}_4$



A uma suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  (0.776 g, 20.4 mmol, 6 eq.) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (20 mL) foi adicionado o Aducto **6** (1.56 g, 3.41 mmol, 1 eq.) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (10 mL), em banho de gelo. A reacção permaneceu em agitação durante 3 horas, tempo ao fim do qual se verificou (TLC) que o composto de partida já havia reagido completamente.

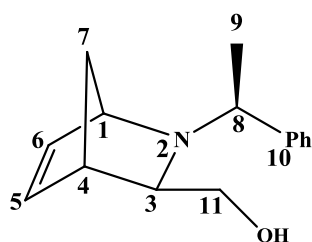
Parou-se a reacção com adição de MeOH (30 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL). Verificou-se a formação de um precipitado branco. Colocou-se toda a mistura reaccional num funil de decantação onde se separaram as fases.

A fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). As fases aquosas foram extraídas com AcOEt (5 x 50 mL). As fases orgânicas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo amarelo que foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente AcOEt. Obteve-se uma fracção pura do aminoálcool de massa 0.621 g ( $\eta = 79\%$ ) e do 8-fenilneomentol de massa 0.725 g ( $\eta = 89\%$ ).

O quadro seguinte sumaria as reacções de síntese do aminoálcool **7a**.

**Tabela 4:** Síntese do aminoálcool **7a**

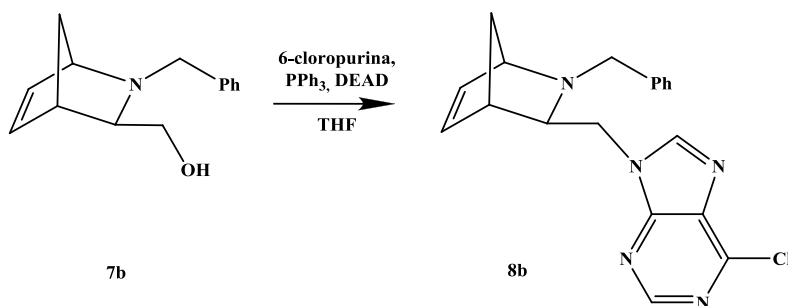
Exp.	Aducto 6 m/g (n/mmol)	LAH m/g (n/mmol)	MeOH V/mL	H <sub>2</sub> O V/mL	$\eta$ Aminoálcool (%)	$\eta$ 8-fenilneomentol (%)
1	1.56 (3.41)	0.776 (20.4)	30	30	79	89
2	1.96 (4.27)	0.973 (25.9)	50	50	79	85
3	2.69 (5.88)	1.40 (37.9)	50	50	81	91



**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:** 7.33-7.22 (m, 5H<sub>10</sub>), 6.57-6.55 (m, 1H<sub>5</sub>), 6.26 (dd, 1H<sub>6</sub>,  $J$  = 5.7, 1.87 Hz), 4.30 (sl, 1H<sub>1</sub>), 3.57 (sl, 1H, -OH), 3.15 (q, 1H<sub>8</sub>,  $J$  = 6.6 Hz), 3.12 (dd, 1H<sub>11</sub>,  $J$  = 11.0, 3.0 Hz), 2.83 (s, 1H<sub>4</sub>), 2.81 (dd, 1H<sub>11'</sub>,  $J$  = 11.19, 5.88 Hz), 1.97 (d, 1H<sub>7syn</sub>,  $J$  = 8.80 Hz), 1.90-1.89 (m, 1H<sub>3</sub>), 1.49 (d, 3H<sub>9</sub>,  $J$  = 6.61 Hz), 1.44 (d, 1H<sub>7anti</sub>,  $J$  = 8.75 Hz)

## 5.6. Reacções com o aminoálcool racémico *exo* **7b**

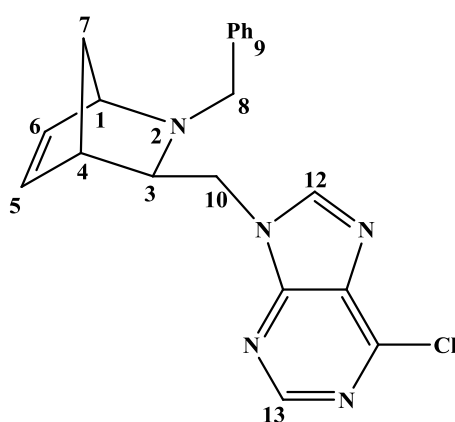
### 5.6.1. Reacção de Mitsunobu



Para um balão de fundo redondo foram colocados o aminoálcool **7b** (0.53 g, 2.46 mmol, 1 eq.) com PPh<sub>3</sub> (0.68 g, 2.61 mmol, 1.1 eq.) e 6-cloropurina (0.36 g, 2.36 mmol, 1 eq.) em 10 mL de THF anidro. Arrefeceu-se o sistema em banho de gelo, sob atmosfera de Árgon, e adicionou-se, lentamente, uma solução de DEAD (1 mL, 6.35 mmol, 2.6 eq.)

em 15 mL de THF anidro. O sistema permaneceu em agitação durante 48 h à temperatura ambiente, tempo ao fim do qual se evaporou o solvente por vácuo e colocou-se um pouco de Et<sub>2</sub>O para provocar a precipitação do OPPh<sub>3</sub>, tendo sido parte desta removida.

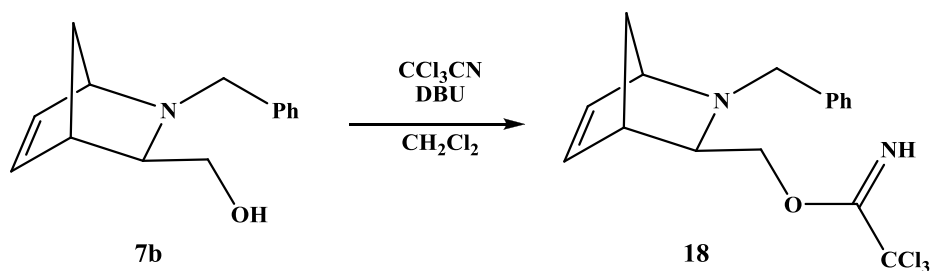
O composto impuro sobranste foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (3:1 – 1:3). Foi recuperado o composto impuro (2 manchas) um óleo amarelo com um sólido branco com uma massa de 1.10 g, tendo estas fracções como impureza o OPPh<sub>3</sub> (40%, determinado por espectro de <sup>1</sup>H-RMN). O rendimento desta reacção deve ser aproximadamente 51%.



**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 8.72 (s, 1H<sub>13</sub>), 7.98 (s, 1H<sub>12</sub>), 7.70 – 7.43 (m, 15H, OPPh<sub>3</sub>), 7.33 – 7.23 (m, 5H<sub>Ph</sub>), 6.41 – 6.39 (m, 1H<sub>5</sub>), 6.19 (dd, 1H<sub>6</sub>, *J* = 5.6 e 1.9 Hz), 4.19 (dd, 1H<sub>10</sub>, *J* = 14.0 e 6.2 Hz), 4.05 (dd, 1H<sub>10'</sub>, *J* = 14.0 e 5.8 Hz), 3.79 (d, 1H<sub>1</sub>, *J* = 1.1 Hz), 3.44 (d, 1H<sub>8</sub>, *J* = 12.4 Hz), 2.98 (d, 1H<sub>8'</sub>, *J* = 12.4 Hz), 2.82 (d, 1H<sub>4</sub>, *J* = 1.4 Hz), 2.15 (t, 1H<sub>3</sub>, *J* = 5.9 Hz), 1.44 (d, 1H<sub>7syn</sub>, *J* = 8.6 Hz), 1.35 (d, 1H<sub>7anti</sub>, *J* = 8.6 Hz).

## 5.6.2. Introdução de bases *via* imideto

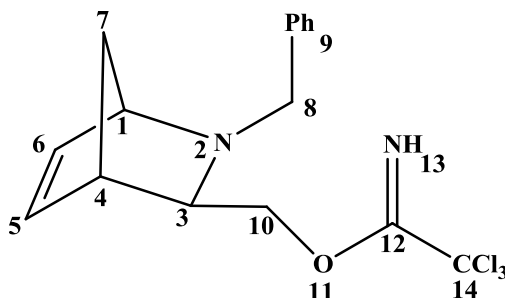
### 5.6.2.1. Síntese do imideto **18**



A uma solução do aminoálcool **7b** (1.09 g, 5.07 mmol, 1 eq.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (20 mL) foi adicionado, a 0 °C (banho de gelo), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU: 100  $\mu\text{L}$ , 0.13 eq.) e, gota-a-gota, tricloroacetoneitrilo (0.9 mL, 1.8 eq.). A mistura reaccional permaneceu em agitação, em banho de gelo, durante 3 h, ao fim deste tempo concentrou-se a mistura resultante em vácuo para dar origem a uma mistura de um óleo amarelo com um óleo castanho de massa 2.17 g.

A mistura continha duas manchas no CCF e foi purificada por cromatografia em coluna utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para separar a primeira mancha e AcOEt para separar a segunda.

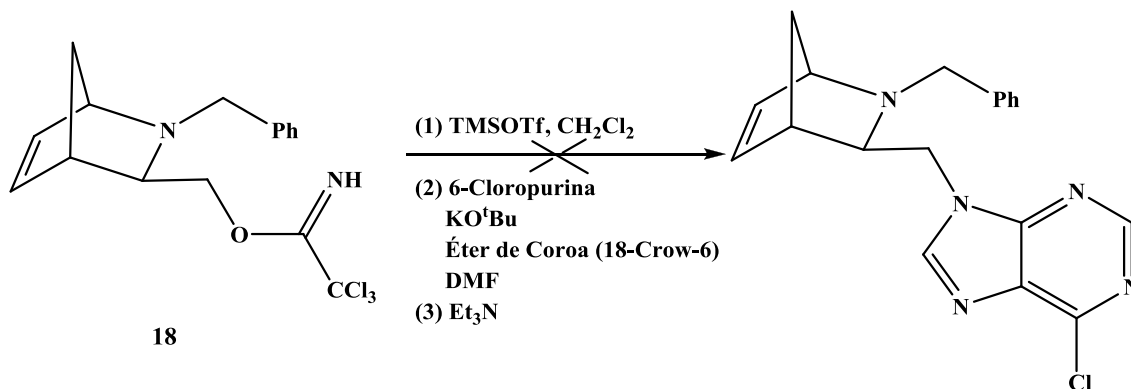
A segunda mancha foi identificada como sendo o composto pretendido **18**, com uma massa de 1.38 g ( $\eta = 76\%$ ).



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.24 (s,  $1\text{H}_{13}$ , =NH) 7.35 – 7.22 (m,  $5\text{H}_9$ ), 6.48 (m,  $1\text{H}_5$ ), 6.19 (dd,  $1\text{H}_6$ ,  $J = 5.6$  e  $1.7$  Hz), 4.29 (dd,  $1\text{H}_{10}$ ,  $J = 10.6$  e  $5.8$  Hz), 4.14 (dd,  $1\text{H}_{10'}$ ,  $J = 10.5$  e  $8.2$  Hz), 3.70 (sl,  $1\text{H}_1$ ), 3.63 (d,  $1\text{H}_8$ ,  $J = 12.7$  Hz), 3.37 (d,  $1\text{H}_{8'}$ ,  $J = 12.7$  Hz), 2.90 (sl,  $1\text{H}_4$ ), 2.16 (t,  $1\text{H}_3$ ,  $J = 6.7$  Hz), 1.73 (d,  $1\text{H}_{7\text{syn}}$ ,  $J = 8.2$  Hz), 1.37 (d,  $1\text{H}_{7\text{anti}}$ ,  $J = 8.4$  Hz)

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 162.83 ( $\text{C}_{12}$ ), 139.78 ( $\text{C}_{9a}$ ); 136.88 ( $\text{C}_5$ ); 132.65 ( $\text{C}_6$ ); 129.00 ( $2\text{C}_{9b}$ ); 128.24 ( $2\text{C}_{9c}$ ); 126.96 ( $2\text{C}_{9d}$ ); 91.53 ( $\text{C}_{14}$ ); 72.53 ( $\text{C}_1$ ); 63.40 ( $\text{C}_3$ ); 61.52 ( $\text{C}_8$ ); 58.34 ( $\text{C}_{10}$ ); 45.63 ( $\text{C}_7$ ); 45.36 ( $\text{C}_4$ ).

#### 5.6.2.2. Tentativa de introdução da base 6-cloropurina no imideto 18



A uma mistura do imideto (0.46 g, 1.28 mmol, 1 eq.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (5 mL) foi adicionado TMSOTf. A mistura reaccional permaneceu em agitação durante 30 minutos.

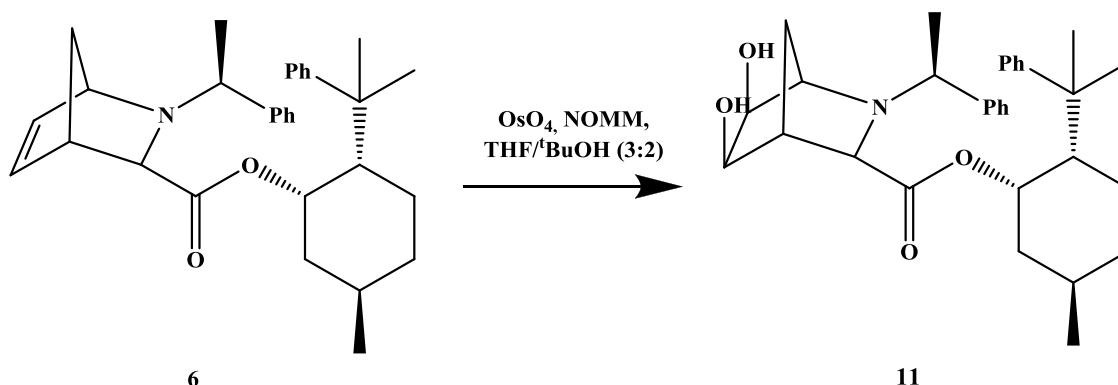
#### Activação da base 6-cloropurina

Outra mistura foi preparada à parte contendo  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (0.26 g, 2.36 mmol, 1.8 eq.), 6-cloropurina (0.25 g, 1.62 mmol, 1.3 eq.) e quantidade catalítica de éter de coroa (18-Crown-6) em DMF anidro (5 mL).

Adicionou-se a mistura reaccional de imideto, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , e deixou-se a mistura reaccional em agitação, à temperatura ambiente, durante 14 h, tempo ao fim do qual se adicionou  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.20 mL, 1.44 mmol, 1.1 eq.) e evaporou-se o solvente até se obter um óleo acastanhado impuro.

Dissolveu-se o óleo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se com água desionizada (15 mL) e depois com  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL). As fases aquosas foram extraídas com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As fases orgânicas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas em vácuo, para dar origem a um óleo acastanhado impuro que foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:3). Todas as fracções que foram isoladas foram analisadas por  $^1\text{H}$ -RMN e são os reagentes de partida.

### 5.7.Di-hidroxilação do Aducto 6



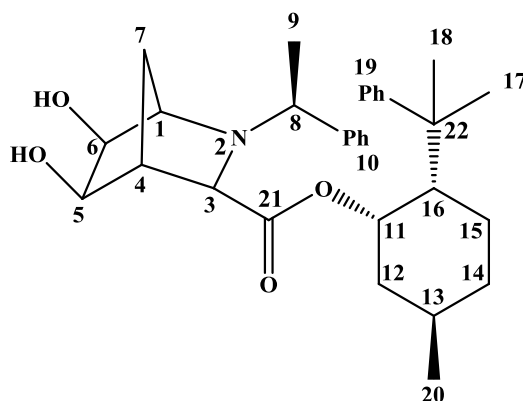
Preparou-se uma solução do Aducto **6** (1.05 g, 2.19 mmol, 1 eq.) em THF anidro (15 mL) e  $t$ BuOH (10 mL). A esta solução adicionou-se, lentamente a 0 °C, NOMM (0.28 g, 2.40 mmol, 1.1 eq.) e, posteriormente, solução de OsO<sub>4</sub> em dioxano/H<sub>2</sub>O (3:1) de concentração 0.0098 M (2.2 mL, 0.022 mmol, 0.01 eq.), permanecendo depois a reacção à temperatura ambiente.

Após 26 horas verificou-se que já não havia reagente de partida (TLC), parou-se a reacção e filtrou-se por celite/sílica, lavando-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) e AcOEt (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 50 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo viscoso de massa 1.17 g.

Efectuou-se uma coluna cromatográfica de onde se isolou o composto pretendido, um óleo incolor, de massa de 0.75 g ( $\eta$  = 70 %) de  $R_f$  = 0.14 (eluente: Hexano/AcOEt (2:1)).

**Tabela 5:** Reacção de di-hidroxilação do Aducto **6**

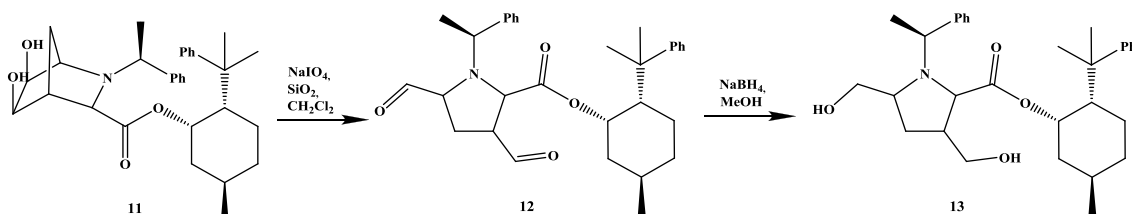
Exp.	Aducto 6 m / g (n / mmol)	OsO <sub>4</sub> V /mL (n / mmol)	NOMM m / g (n / mmol)	Composto 11 m / g (n / mmol)	$\eta$ (%)
1	1.05 (2.19)	2.2 (0.022)	0,28 (2.4)	0.75 (1.5)	70
2	1.02 (2.22)	2.3 (0.023)	0.39 (3.3)	0.70 (1.5)	69
3	2.50 (5.45)	5.5 (0.053)	1.09 (9.24)	1.82 (3.98)	73



**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 7.37 – 7.10 (m, 10H, 5H<sub>10</sub> e 5H<sub>19</sub>), 4.89 (sl, 1H<sub>11</sub>), 4.44 (d, 1H<sub>5</sub>,  $J$  = 6.0 Hz), 3.96 (d, 1H<sub>6</sub>,  $J$  = 6.0 Hz), 3.66 (s, 1H<sub>1</sub>), 3.61 (q, 1H<sub>8</sub>,  $J$  = 6.3 Hz), 2.64 (s, 1H<sub>4</sub>), 2.27 (s, 1H<sub>3</sub>), 1.89 – 1.87 (m, 2H, 8-FNM), 1.79 (m, 1H<sub>7syn</sub>), 1.60 (d, 1H<sub>7anti</sub>,  $J$  = 12.8), 1.53 – 1.49 (m, 1H, 8-FNM), 1.45 (d, 3H<sub>9</sub>,  $J$  = 6.4 Hz), 1.42 – 1.34 (m, 2H, 8-FNM), 1.17 – 1.12 (m, 1H, 8-FNM), 0.93 – 0.85 (m, 1H, 8-FNM), 0.84 e 0.80 (2s, 6H, 3H<sub>17</sub>, 3H<sub>18</sub>), 0.79 (d, 3H<sub>20</sub>,  $J$  = 6.0 Hz), 0.75 – 0.63 (m, 1H, 8-FNM).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 171.98 (C<sub>21</sub>); 150.28 (C<sub>19a</sub>); 143.89 (C<sub>10a</sub>); 128.43, 127.78, 127.73, 125.93 e 125.35 (C<sub>arom.</sub>); 73.37 (C<sub>11</sub>); 71.22 (C<sub>5</sub>); 67.31 (C<sub>6</sub>); 65.86 (C<sub>8</sub>); 62.22 (C<sub>1</sub>); 60.42 (C<sub>3</sub>); 50.78 (C<sub>16</sub>); 49.30 (C<sub>4</sub>); 39.59 (C<sub>22</sub>); 39.36 (C<sub>12</sub>); 35.10 (C<sub>15</sub>); 29.25 (C<sub>7</sub>); 27.28 (C<sub>13</sub>); 26.82 e 23.74 (C<sub>17</sub> e C<sub>18</sub>); 23.13 (C<sub>20</sub>); 22.10 (C<sub>9</sub>); 21.85 (C<sub>14</sub>);

### 5.8. Síntese do composto 13



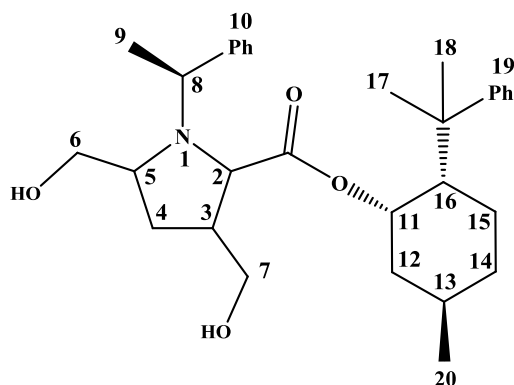
Num matrás de boca esmerilada, preparou-se uma suspensão de sílica (3 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) adicionou-se solução de  $\text{NaIO}_4$  (0.64 g, 2.98 mmol, 2 eq.) em  $\text{H}_2\text{O}$  (4.5 mL) e agitou-se vigorosamente o matrás. Colocou-se a mistura reaccional ao abrigo da luz e adicionou-se uma solução de 11 (0.73 g, 1.49 mmol, 1 eq.) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). A mistura permaneceu em agitação e ao fim de 1 hora verificou-se que todo o diol inicial havia reagido. Colocou-se um pouco de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro no matrás e filtrou-se a mistura para um balão. Evaporou-se o solvente à secura formando-se um óleo amarelo.



Adicionou-se metanol (25 mL) e NaBH<sub>4</sub> (0.34 g, 8.94 mmol, 6 eq.) e deixou-se a reacção em agitação durante a noite. Evaporou-se o solvente e adicionou-se AcOEt (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Separaram-se as fases, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 50 mL) e as fases aquosas foram extraídas com AcOEt (2 x 50 mL). Os extractos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrados e concentrados por vácuo para dar origem a uma mistura heterogénea amarela de massa 0.81 g. Purificou-se a mistura por coluna cromatográfica usando como eluente AcOEt e obteve-se o composto puro, um sólido branco de massa 0.48 g ( $\eta$  = 65 %), de  $R_f$  = 0.63.

**Tabela 6:** Síntese do composto **13**

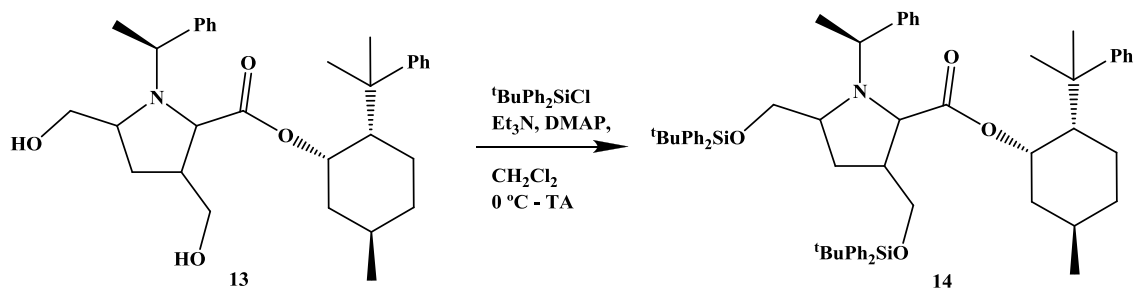
Reagentes \ Experiência	1	2	3	4
<b>SiO<sub>2</sub></b> m/g	3	5	3	3.75
<b>NaIO<sub>4</sub></b> m/g (n/mmol)	0.64 (3.0)	1.46 (6.82)	0.37 (1.8)	0.88 (4.1)
<b>Composto 11</b> m/g (n/mmol)	0.73 (1.5)	1.96 (3.41)	0.43 (0.87)	1,00 (2.05)
<b>NaBH<sub>4</sub></b> m/g (n/mmol)	0.34 (8.9)	0.77 (29)	0.25 (6.6)	0.47 (12)
<b>Composto 13</b> m/g (n/mmol)	0.45 (0.91)	0.69 (1.4)	0.19 (0.38)	0.64 (1.3)
<b><math>\eta</math> (%)</b>	61	41	44	63



**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 7.34-7.22 (m, 10H, 5H<sub>10</sub>, 5H<sub>19</sub>), 4.99 (s, 1H<sub>11</sub>), 4.12 (q, 1H<sub>8</sub>,  $J = 6.7$  Hz), 4.00 (s, 1H<sub>2</sub>), 3.75 – 3.65 (m, 2H<sub>6</sub>), 3.44 – 3.40 (m, 1H<sub>5</sub>), 2.89 (dd, 1H<sub>7</sub>,  $J = 11.8$  e 1.7 Hz), 2.66 (dd, 1H<sub>7</sub>,  $J = 11.8$  e 3.5 Hz), 2.27 – 2.12 (m, 2H, 8-FNM), 1.90 (m, 1H<sub>4</sub>), 1.72 (m, 1H<sub>4'</sub>), 1.65 – 1.43 (m, 5H, 8-FNM), 1.37 (d, 3H<sub>9</sub>,  $J = 6.7$  Hz), 1.30 e 1.28 (2s, 6H, 3H<sub>17</sub> e 3H<sub>18</sub>), 1.10 – 0.90 (m, 1H, 8-FNM), 0.81 (d, 3H<sub>20</sub>,  $J = 6.6$  Hz)

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 173.28 (C=O); 149.58 e 147.04 (C<sub>19a</sub> e C<sub>10a</sub>); 128.83, 128.04, 127.50, 126.48, 125.82 e 125.69 (10C<sub>arom.</sub>, 5C<sub>10</sub> e 5C<sub>19</sub>); 71.95 (C<sub>11</sub>); 66.61 e 63.17 (C<sub>2</sub> e C<sub>5</sub>); 66.16 e 62.54 (C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>); 59.12 (C<sub>8</sub>); 50.99 (C<sub>3</sub>); 42.46 (C<sub>16</sub>); 39.99 (C – (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph); 39.67 (C<sub>12</sub>); 35.30 (C<sub>14</sub>); 30.00 (C<sub>15</sub>); 27.28 (C<sub>13</sub>); 26.49 e 25.95 (C<sub>17</sub> e C<sub>18</sub>); 23.34 (C<sub>9</sub>); 22.29 (C<sub>4</sub>); 22.12 (C<sub>20</sub>)

### 5.9. Síntese do composto 14



Num balão de fundo redondo de 100 mL dissolveu-se o diol aberto **13** (0.29 g, 0.60 mmol, 1 eq.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.25 mL, 1.79 mmol, 3 eq.), uma micro-espátula de DMAP e  $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$  (0.5 mL, 1.92 mmol, 3.2 eq.), a 0 °C. A mistura reaccional permaneceu em agitação durante a noite, a 0 °C até à temperatura ambiente. Parou-se a reacção 14 horas depois do seu início, adicionando-se solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL). Separaram-se as fases, extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL), as fases orgânicas foram lavadas com  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) e solução

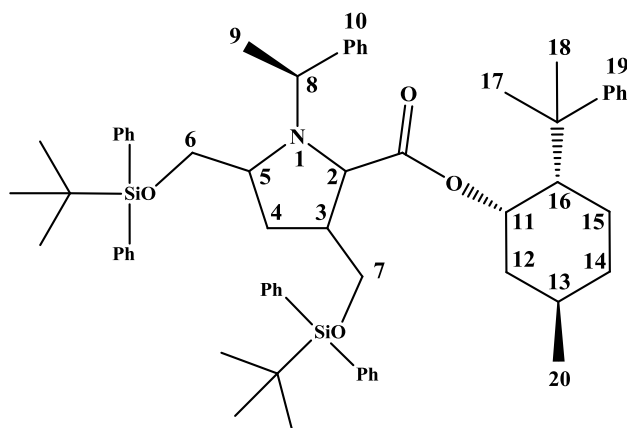
saturada de NaCl (50 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas por vácuo para dar origem a um óleo de cor caramelo de massa 1.16 g. Purificou-se o composto por coluna cromatográfica utilizando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obtendo-se uma fracção pura do composto de massa 0.30 ( $\eta$  = 52 %)  $R_f$  = 0.87.

Os dados relativos às reacções de di-sililação do composto **13**, para dar origem ao composto **14**, estão sumariados na seguinte tabela.

**Tabela 7:** Síntese do composto di-sililado **14**

Exp.	Composto 13	<sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl	Et <sub>3</sub> N	Composto 14	$\eta$
	m / g (n / mmol)	V / mL (n / mmol)	V / mL (n / mmol)	m/g (n/mmol)	(%)
<b>1</b>	0.29 (0.60)	0.5 (2)	0.25 (1.8)	0.30 (0.31)	52
<b>2</b>	0.62 (1.3)	0.82 (3.2)	0.45 (3.2)	0.42 (0.43)	34*

\* a reacção não foi completa, recuperando-se o composto monosililado

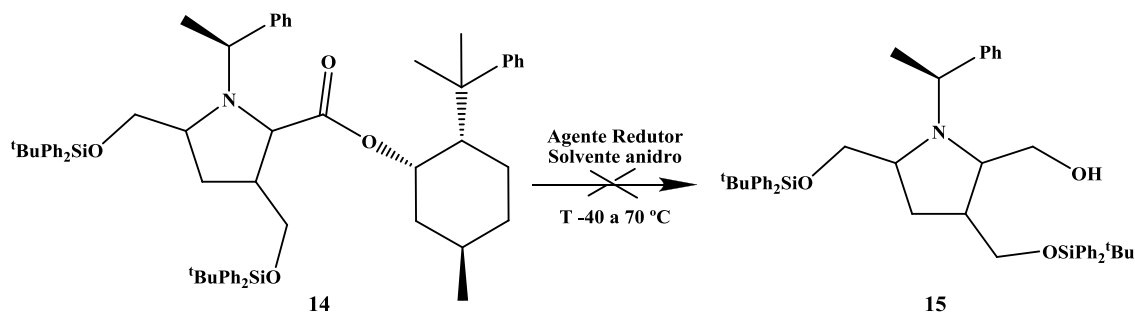


<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.73 – 7.66 e 7.46 – 7.05 (m, 30H, 5H<sub>10</sub>, 5H<sub>19</sub>, 20H<sub>PhSi</sub>), 5.06 (s, 1H<sub>11</sub>), 4.25 (s, 1H<sub>2</sub>), 4.14 (q, 1H<sub>8</sub>,  $J$  = 6.65 Hz), 3.72 (m, 1H<sub>6</sub>), 3.52 – 3.47 (m, 1H<sub>5</sub>), 3.45 (dd, 1H<sub>6</sub>,  $J$  = 9.9 e 4.9 Hz), 2.78 (dd, 1H<sub>7</sub>,  $J$  = 9.8 e 4.2 Hz), 2.60 (t, 1H<sub>7</sub>,  $J$  = 9.4 Hz), 2.35 – 2.15 (m, 3H, 1H<sub>3</sub> e 2H do 8-FNM), 1.96 (d, 1H<sub>4</sub>,  $J$  = 14.2 Hz), 1.74 – 1.63 (m, 4H, 8-FNM), 1.47 – 1.41 (m, 3H, 1H<sub>4</sub> e 2H do 8-FNM), 1.37 e 1.31 (2s, 3H<sub>17</sub> e 3H<sub>18</sub>), 1.32 (d, 3H<sub>9</sub>,  $J$  = 8.0 Hz), 1.10 (s, 9H<sub>tBuSi</sub>), 0.88 (d, 3H<sub>20</sub>,  $J$  = 8.1 Hz), 0.87 (s, 9H<sub>tBuSi</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 174.37 (C=O); 150.01 e 147.35 (C<sub>19a</sub> e C<sub>10a</sub>); 135.62, 135.56, 135.46, 133.94, 133.87, 133.79, 129.62, 129.60, 129.25, 128.02, 127.70,

127.64, 127.33, 127.08, 126.70, 125.87 e 125.65 ( $34C_{\text{arom.}}$ ,  $24C - \text{PhSi}$ ,  $5C_{10}$  e  $5C_{19}$ ); 71.30 ( $C_{11}$ ); 67.78 e 65.76 ( $C_6$  e  $C_7$ ); 65.04 e 62.75 ( $C_2$  e  $C_5$ ); 58.63 ( $C_8$ ), 50.90 ( $C_3$ ); 44.18 ( $C_{16}$ ); 40.07 ( $C - (\text{CH}_3)_2\text{Ph}$ ); 39.73 ( $C_{12}$ ); 35.39 ( $C_{14}$ ); 29.55 ( $C_{15}$ ); 27.12 ( $C_{13}$ ); 26.83 ( $6C - \text{tbutil-Si}$ ); 26.11 ( $C_{17}$  e  $C_{18}$ ); 22.82 ( $C_9$ ); 22.22 ( $C_{20}$ ) 22.14 ( $C_4$ ); 19.22 e 19.06 ( $2C - \text{Si-C}-(\text{CH}_3)_3$ )

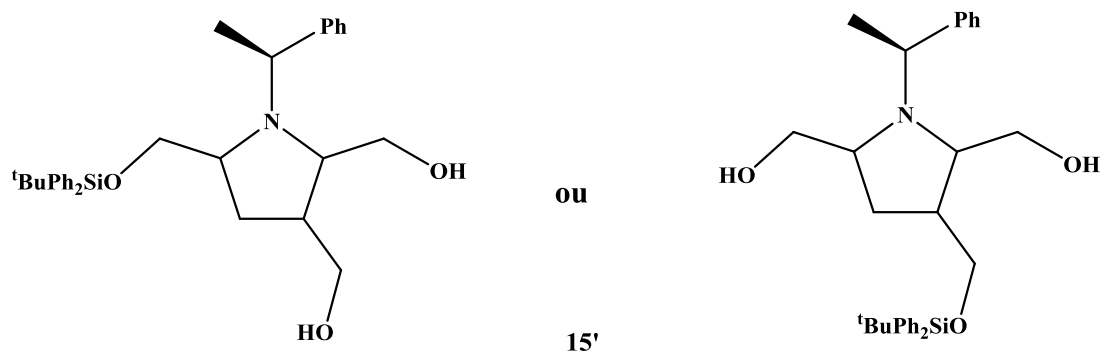
### 5.10. Tentativas de redução do composto 14



Num balão de fundo redondo colocou-se o composto **14** a reagir com o agente redutor a uma dada temperatura. A reacção foi seguida por TLC e ao fim de um determinado tempo parou-se a reacção com MeOH/H<sub>2</sub>O, evaporou-se o solvente. Adicionou-se AcOEt, separaram-se as fases e a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). As fases aquosas foram extraídas com AcOEt (5 x 50 mL). As fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas por vácuo obtendo-se o composto de partida **14** ou o composto **15'**.

**NOTA:** nas reacções em que houve aparecimento de um composto novo (**15'**), foi realizada cromatografia em coluna para se obter o composto puro para análise. A coluna foi realizada usando como eluente: DCM. Mas como não se conseguiu obter o composto puro, realizou-se uma coluna preparativa no mesmo eluente e obteve-se 30 mg do composto **15'**. Obteve-se também parte do reagente de partida **14**, que neste eluente tem um  $R_f = 0.9$ .

O composto **15'** tem uma das estruturas apresentadas na figura **15**, não tendo sido possível, ainda, determinar qual delas é a correspondente ao composto obtido.



**Figura 15:** Estruturas possíveis para o composto **15'**

Não foi possível obter o espectro do composto **15'** puro, uma vez que foi difícil efectuar a purificação por coluna cromatográfica. A imagem do espectro encontra-se na página 90.

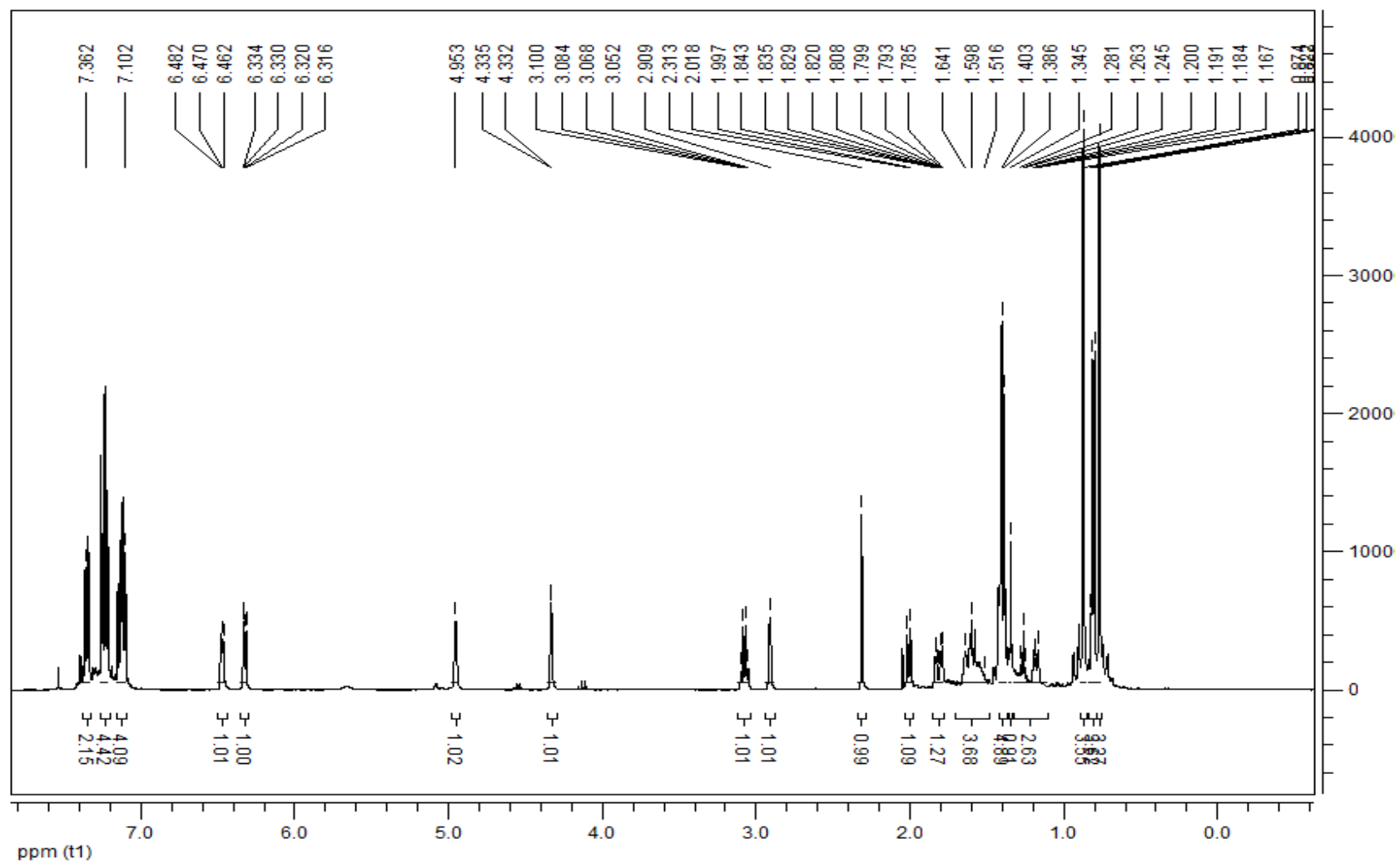
Na página seguinte encontra-se a tabela 8 onde se resumem os resultados obtidos nas diferentes experiências efectuadas.

**Tabela 8:** Resultados obtidos para as tentativas de redução do composto **14**

Exp.	BH <sub>3</sub> .Me <sub>2</sub> S Equivalentes	Solvente	T (°C)	Tempo	Resultado
<b>1</b>	1.5	<b>THF</b>	0	15 min.	Composto de partida
			75	2 dias	
	2		75	3 dias	
Exp.	DiBAL Equivalentes	Solvente	T (°C)	Tempo	Resultado
<b>2</b>	3.2	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	-40	4 h	Composto de partida
			t.a.	24 h	
Exp.	LiBH <sub>4</sub> Equivalentes	Solvente	T (°C)	Tempo	Resultado
<b>3</b>	1.5	<b>THF</b>	0 – t.a.	3 dias	Composto de partida
			75	2 dias	
Exp.	LiAlH <sub>4</sub> Equivalentes	Solvente	T (°C)	Tempo	Resultado
<b>4</b>	1	<b>Et<sub>2</sub>O</b>	0 – t.a.	3 h	Composto de partida
	2		t.a.	24 h	
	1.7		t.a.	2 h	
<b>5</b>	1.9	<b>THF</b>	- 40	4 h	Composto de partida
	1.9		t.a.	2 dias	
<b>6</b>	2	<b>Et<sub>2</sub>O</b>	- 20	2 h	Composto de partida
<b>7</b>	4	<b>Et<sub>2</sub>O / THF</b>	t.a	24 h	Composto reduzido e semi-desprotegido
<b>8</b>	3	<b>Et<sub>2</sub>O / THF</b>	0	8 h	Composto reduzido e semi-desprotegido
			t.a.	16 h	
<b>9</b>	3	<b>Et<sub>2</sub>O / THF</b>	-20	8 h	Composto reduzido e semi-desprotegido
			t.a.	16 h	
<b>10</b>	4	<b>Et<sub>2</sub>O / THF</b>	-20	8h	Composto reduzido e semi-desprotegido
			t.a.	24 h	

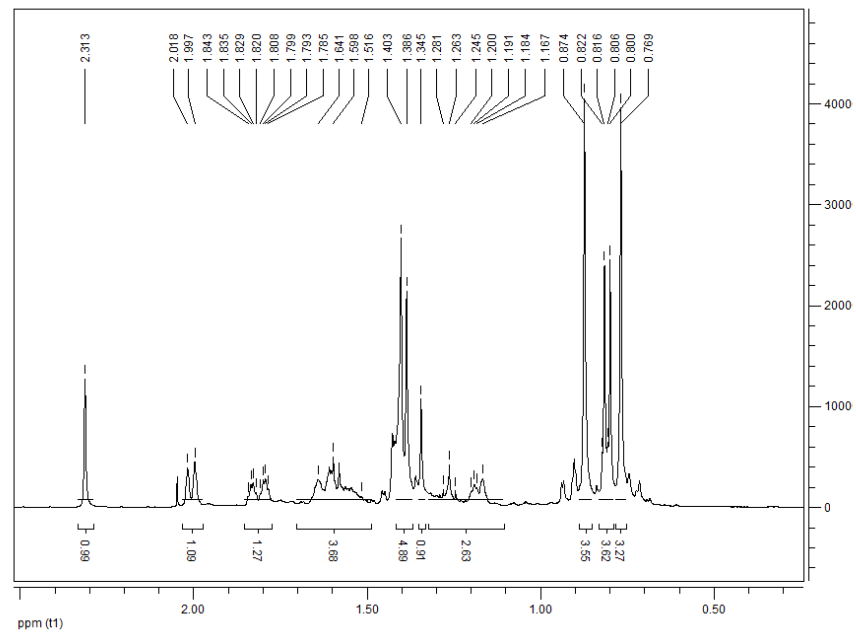
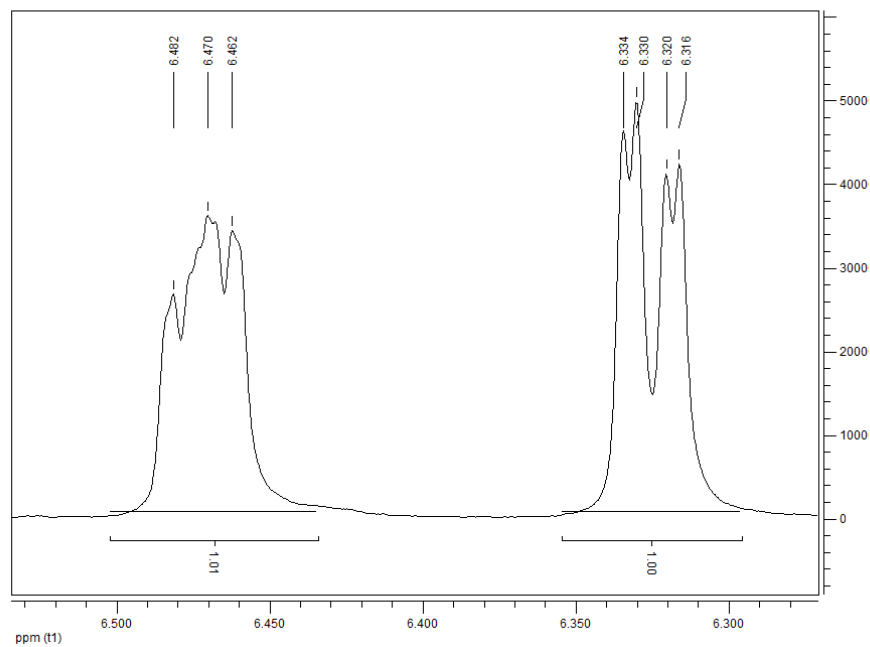
## **Apêndices**

Seguidamente, apresentam-se os espectros de RMN dos novos compostos obtidos por síntese orgânica.

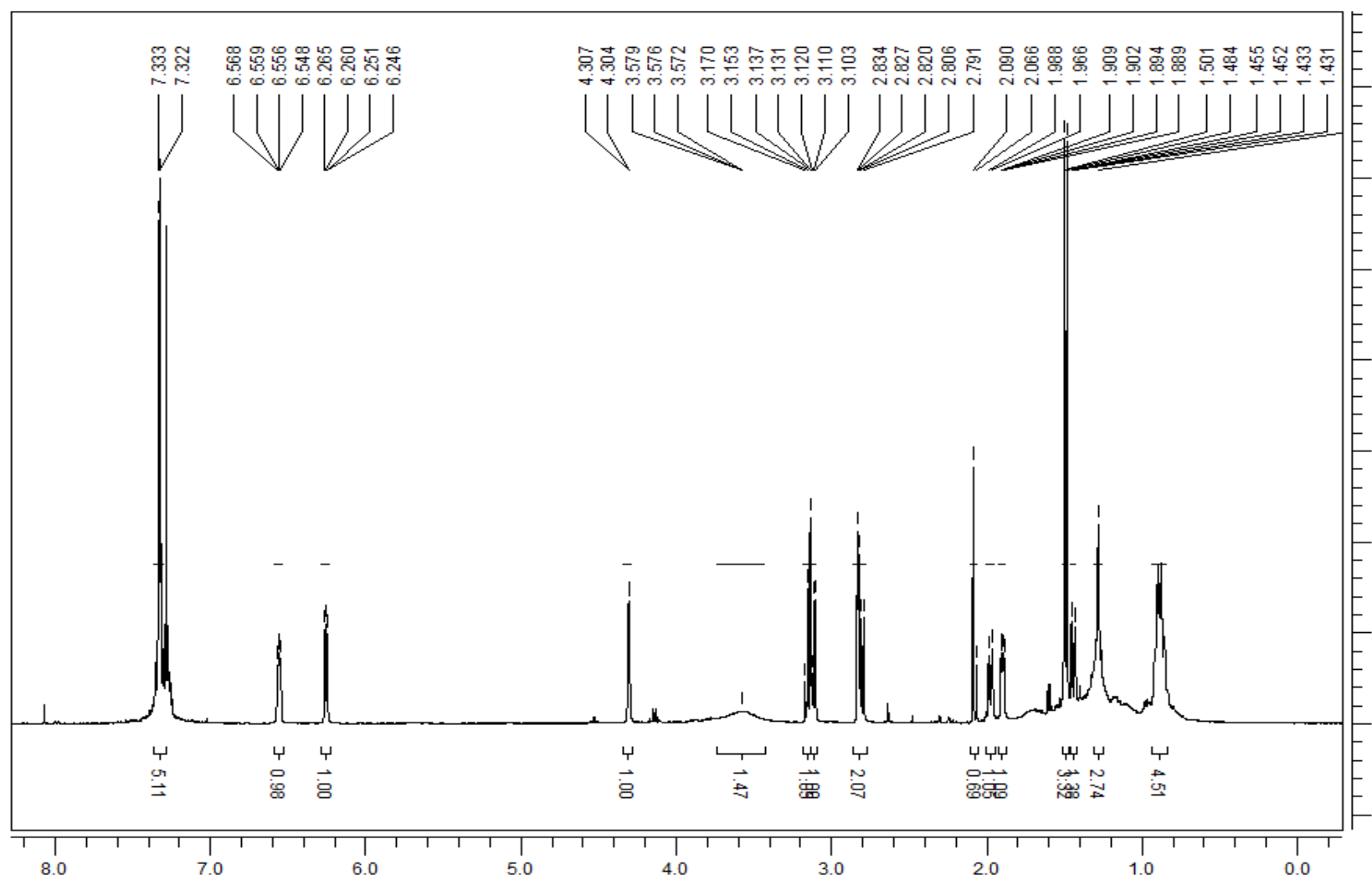


**Espectro 1:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do Aducto 6

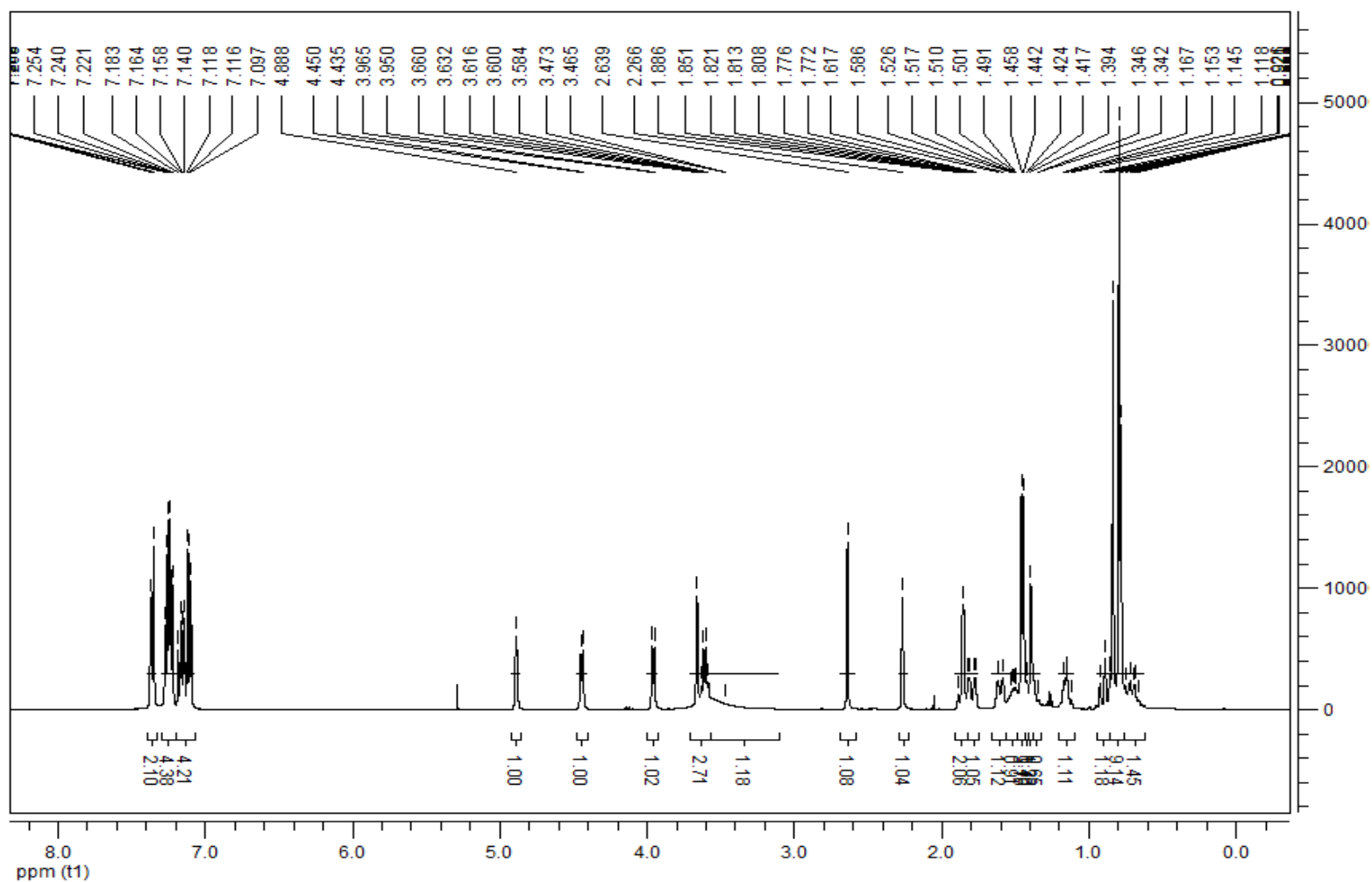




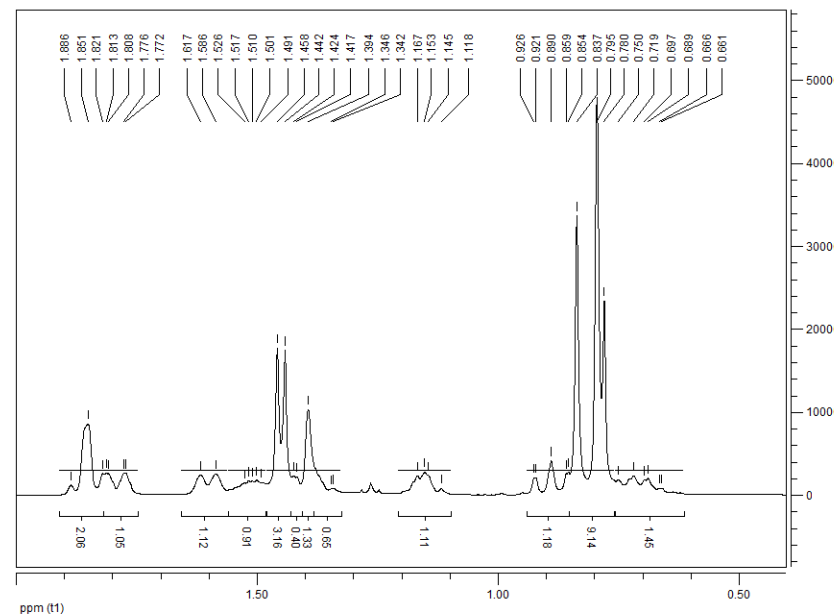
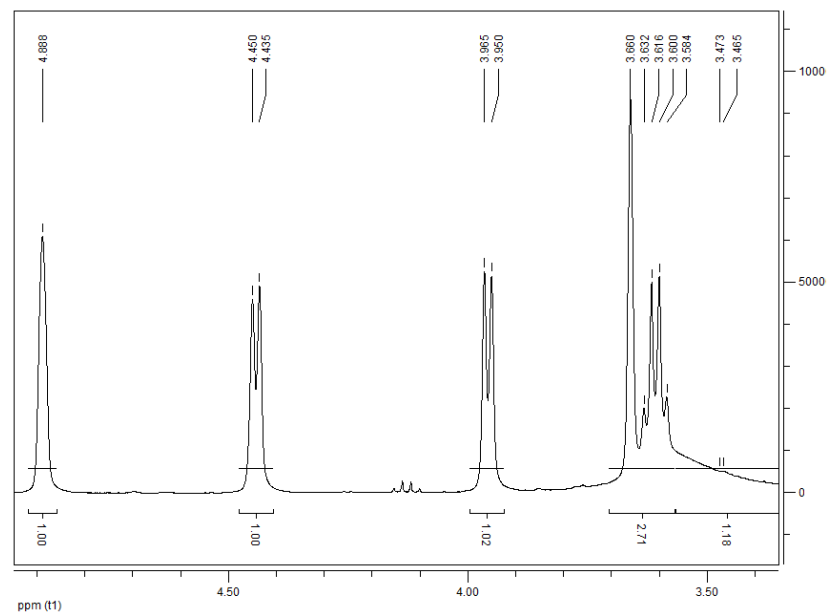
**Espectro 1':** Ampliações ao espectro do aducto **6**, próton H<sub>6</sub> e H<sub>5</sub>, respectivamente (à esquerda); prótons do 8-FNM e H<sub>7</sub> (à direita)



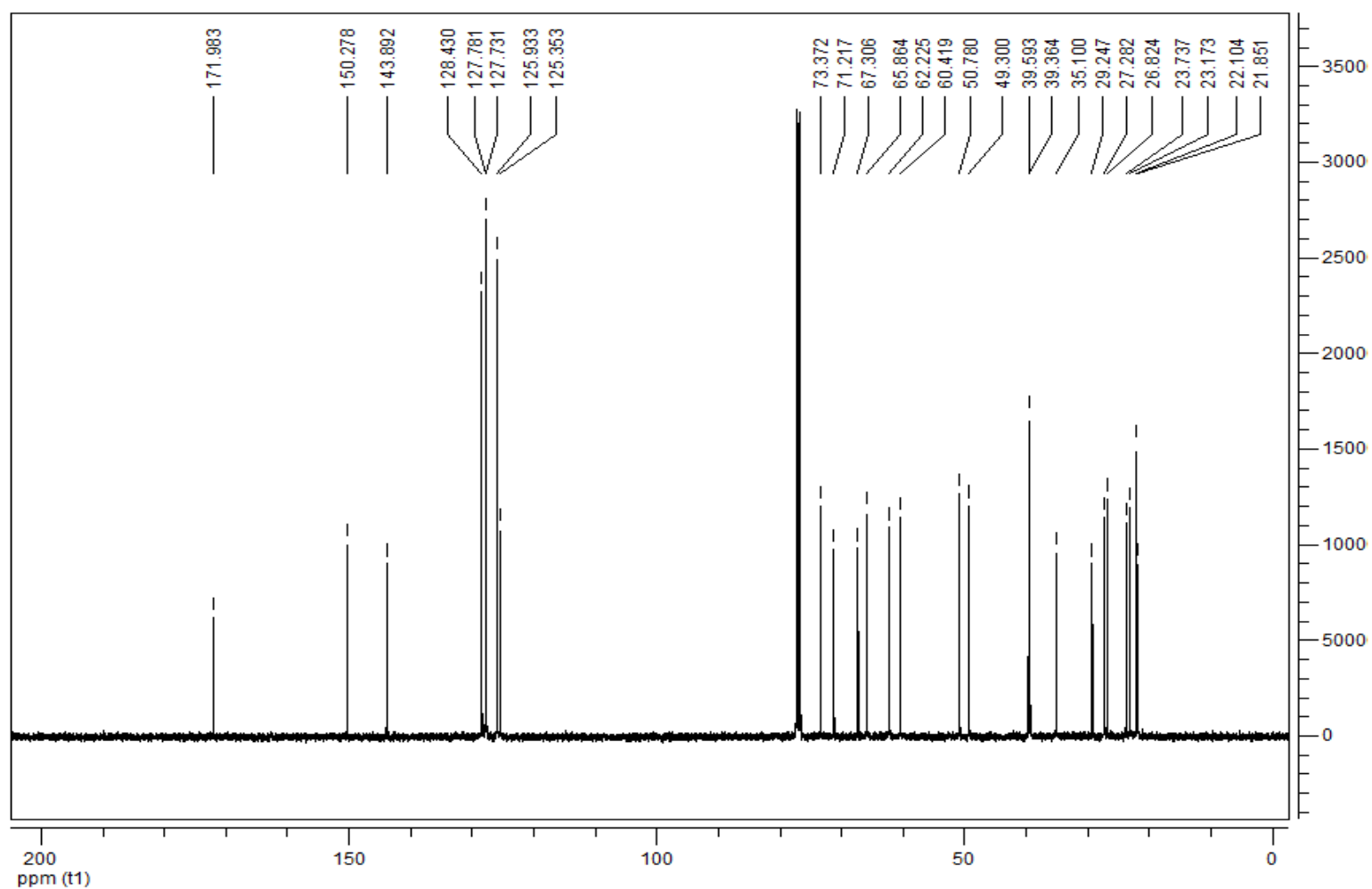
**Espectro 2:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do Aminoálcool **7a**



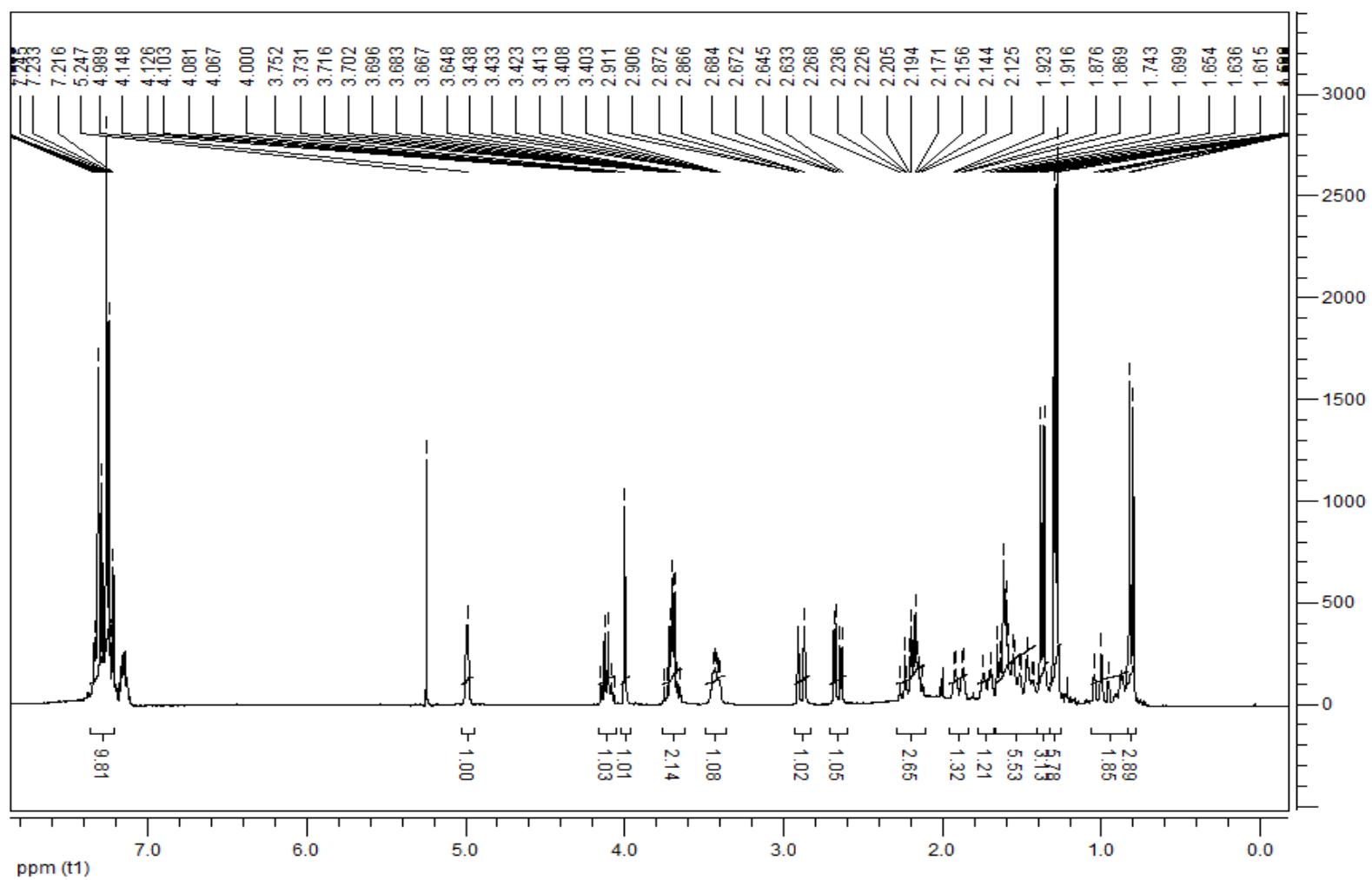
**Espectro 3:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **11**



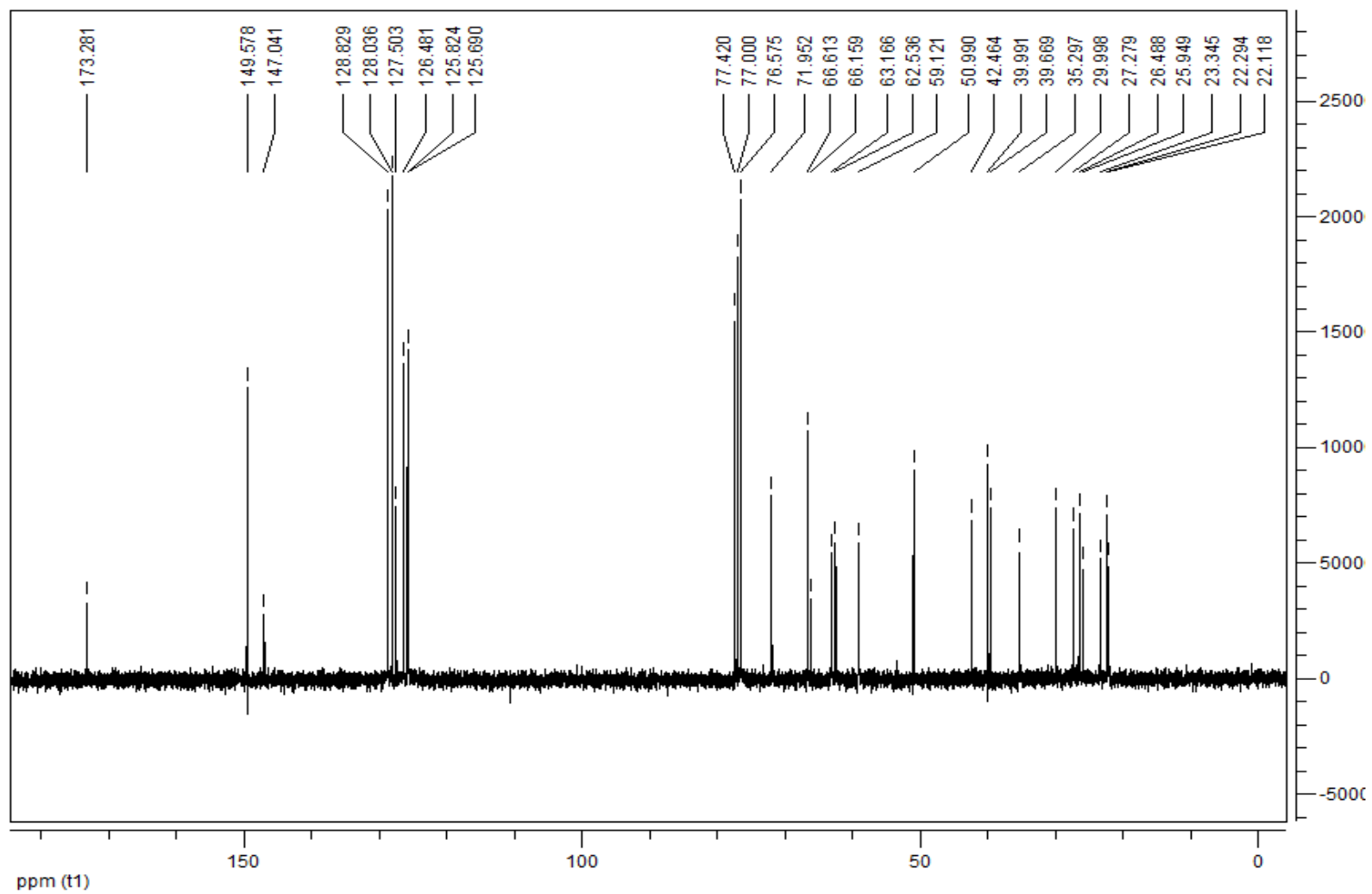
**Espectro 3':** Ampliações ao espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **11**



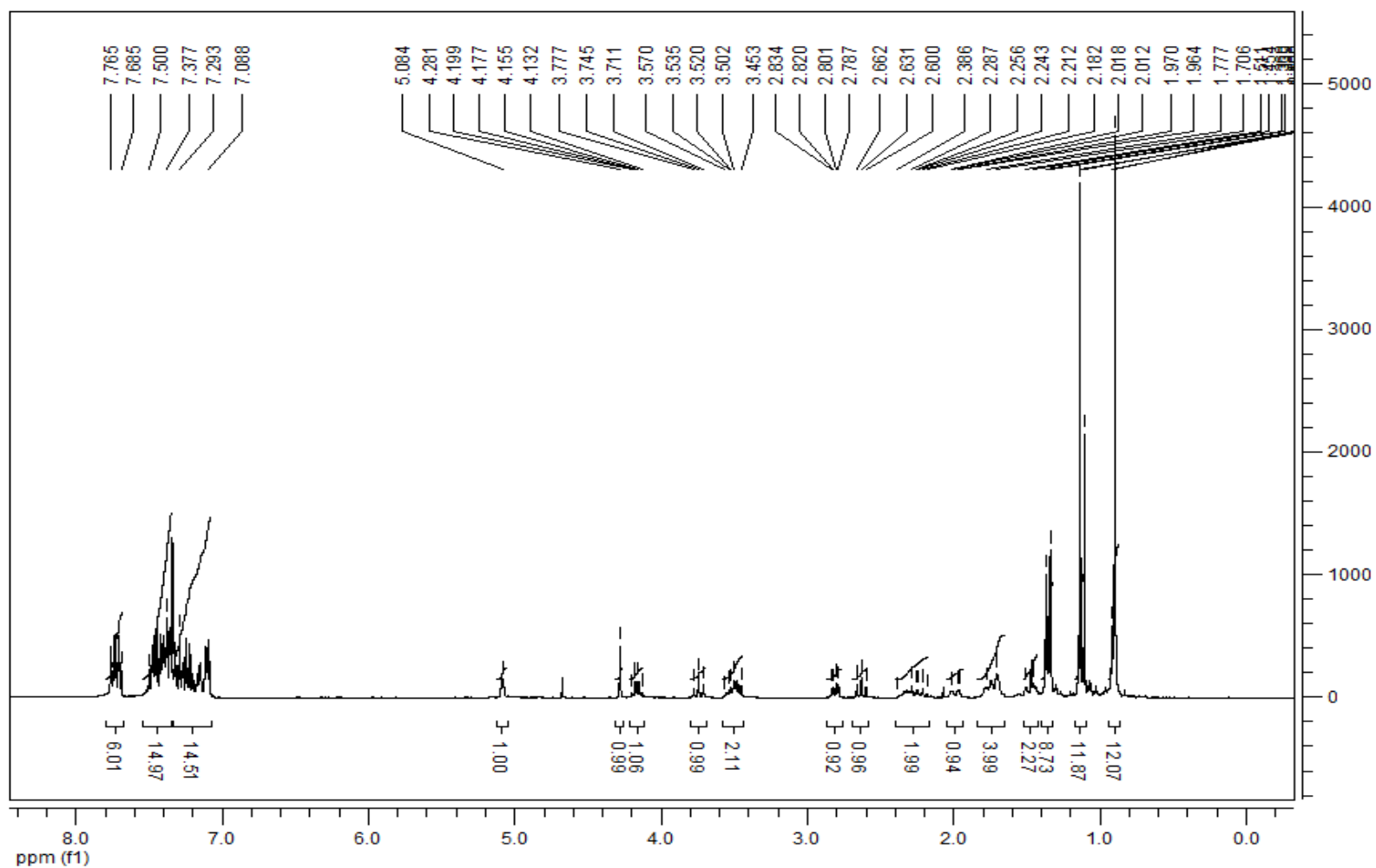
**Espectro 4:** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN do composto **11**



**Espectro 5:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **13**

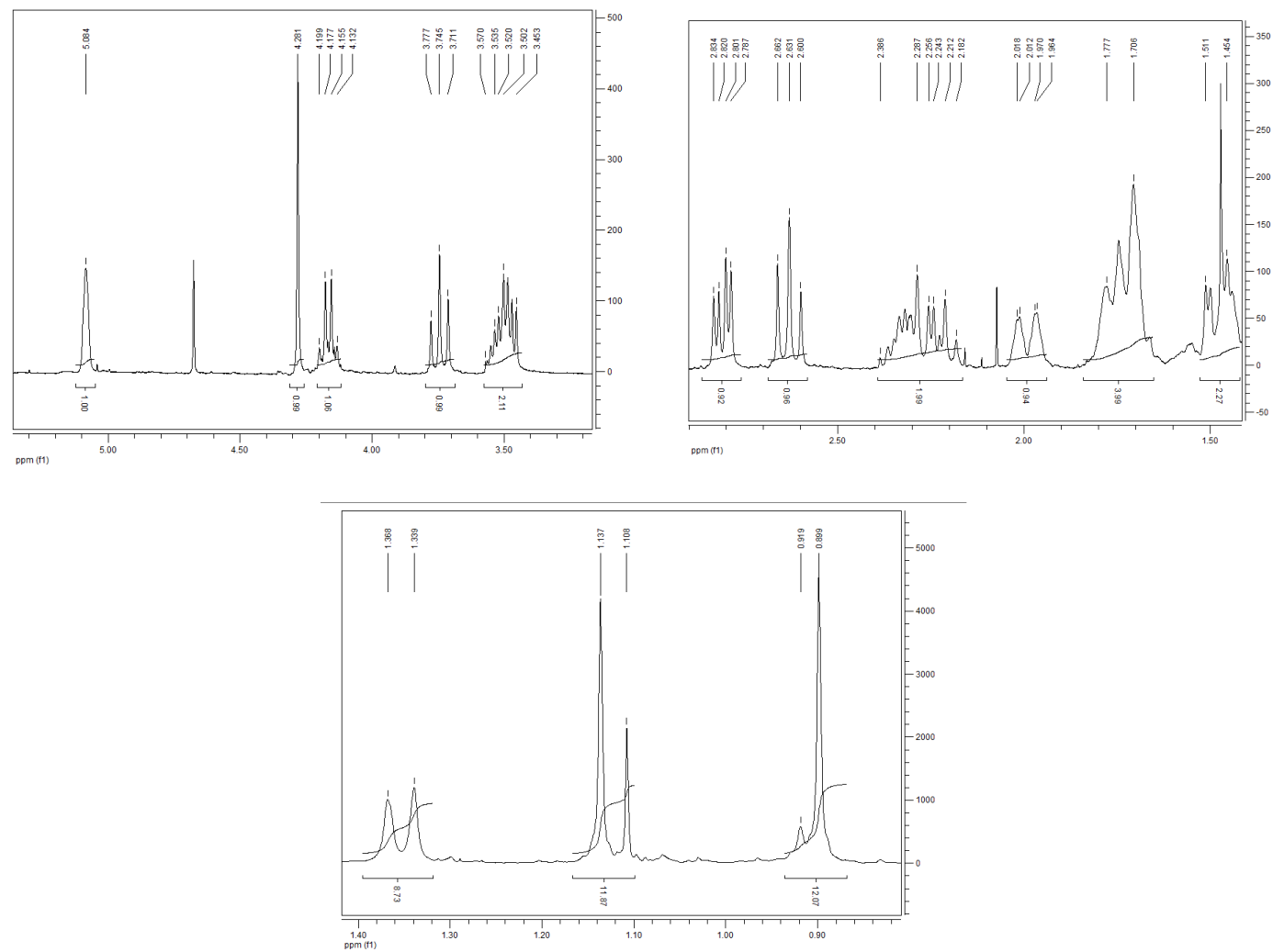


**Espectro 6:** Espectro de  $^{13}\text{H}$ -RMN do composto **13**

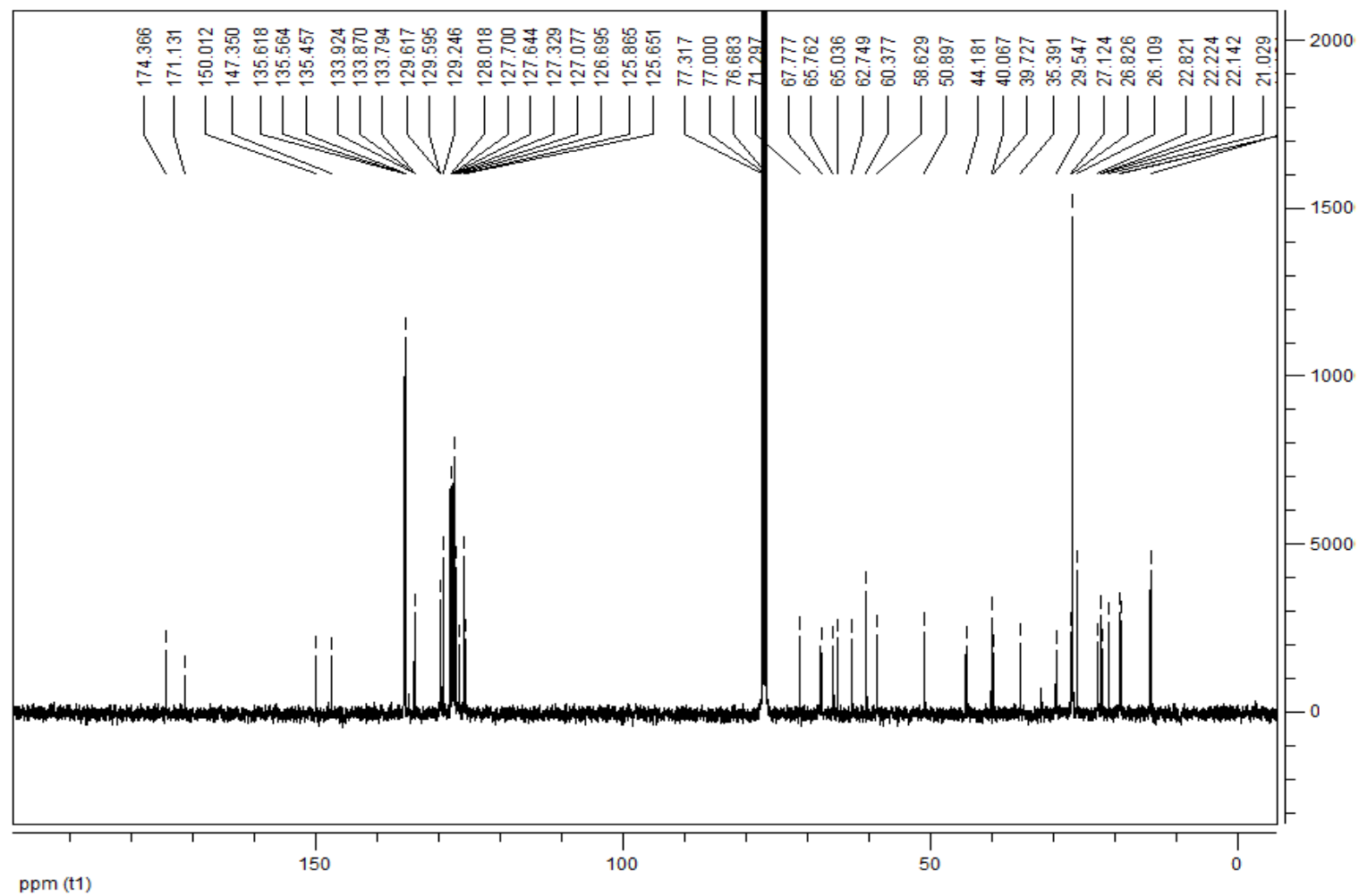


**Espectro 7:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **14**

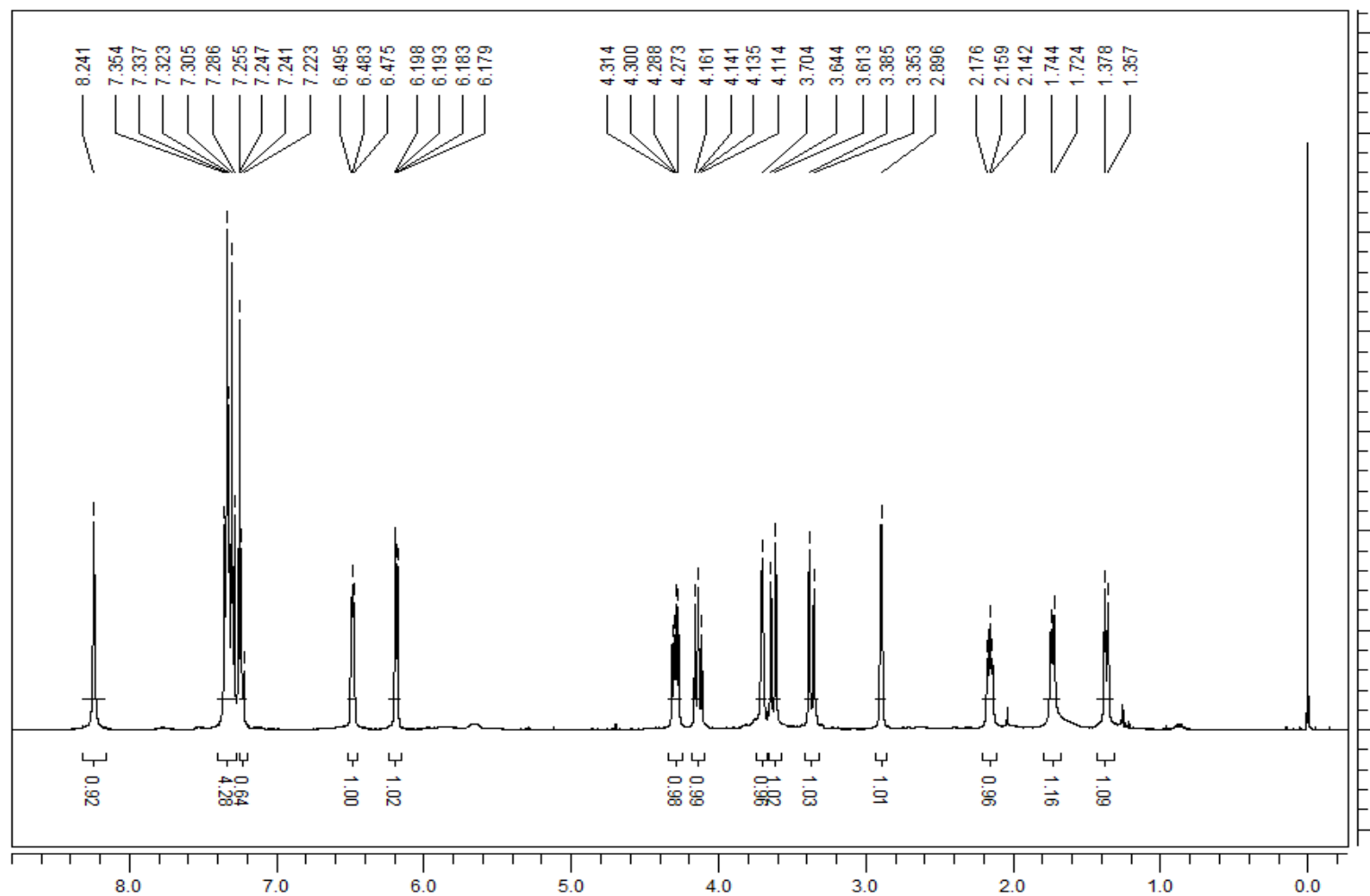




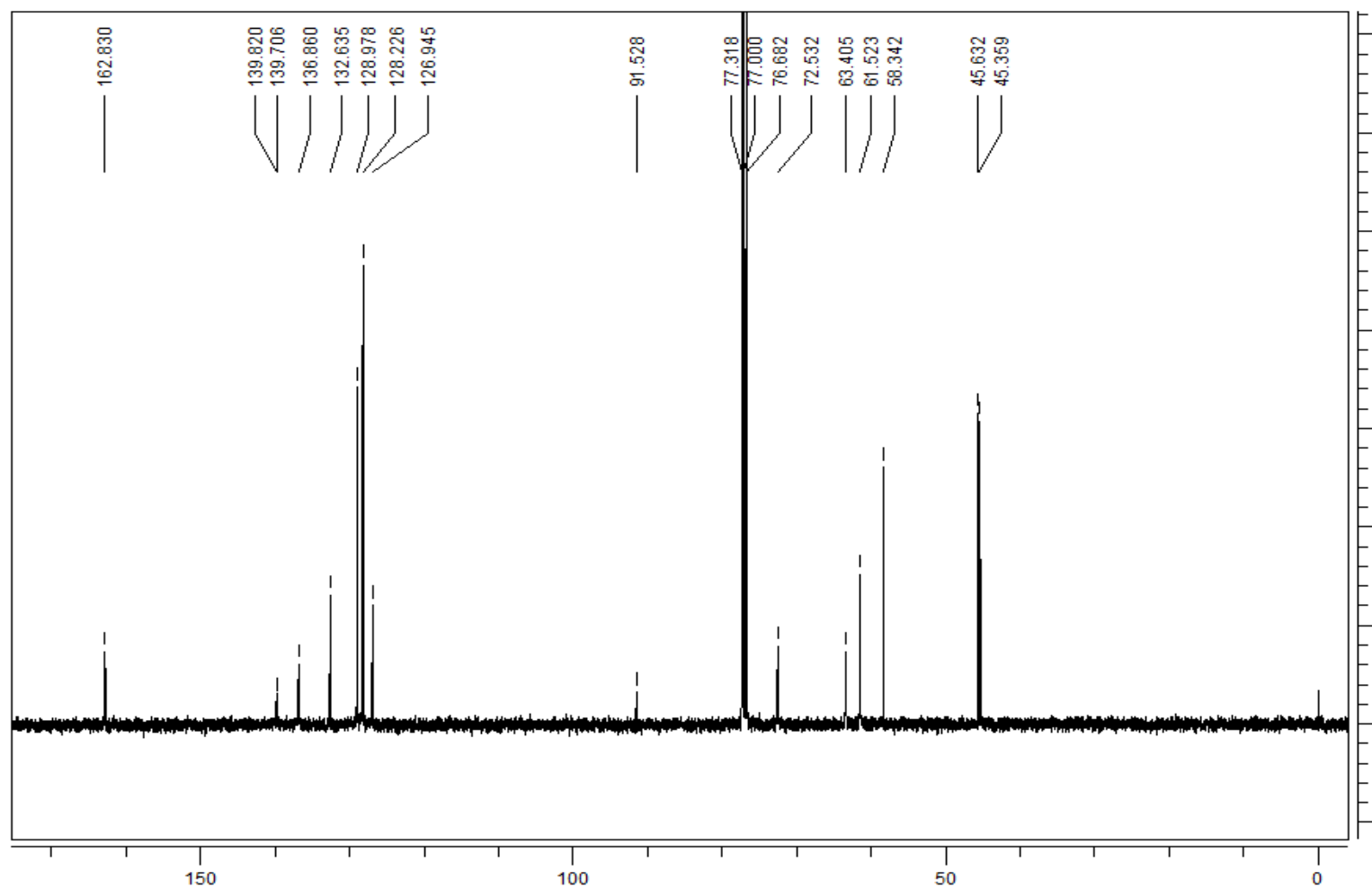
**Espectro 7':** Ampliações ao espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **14**



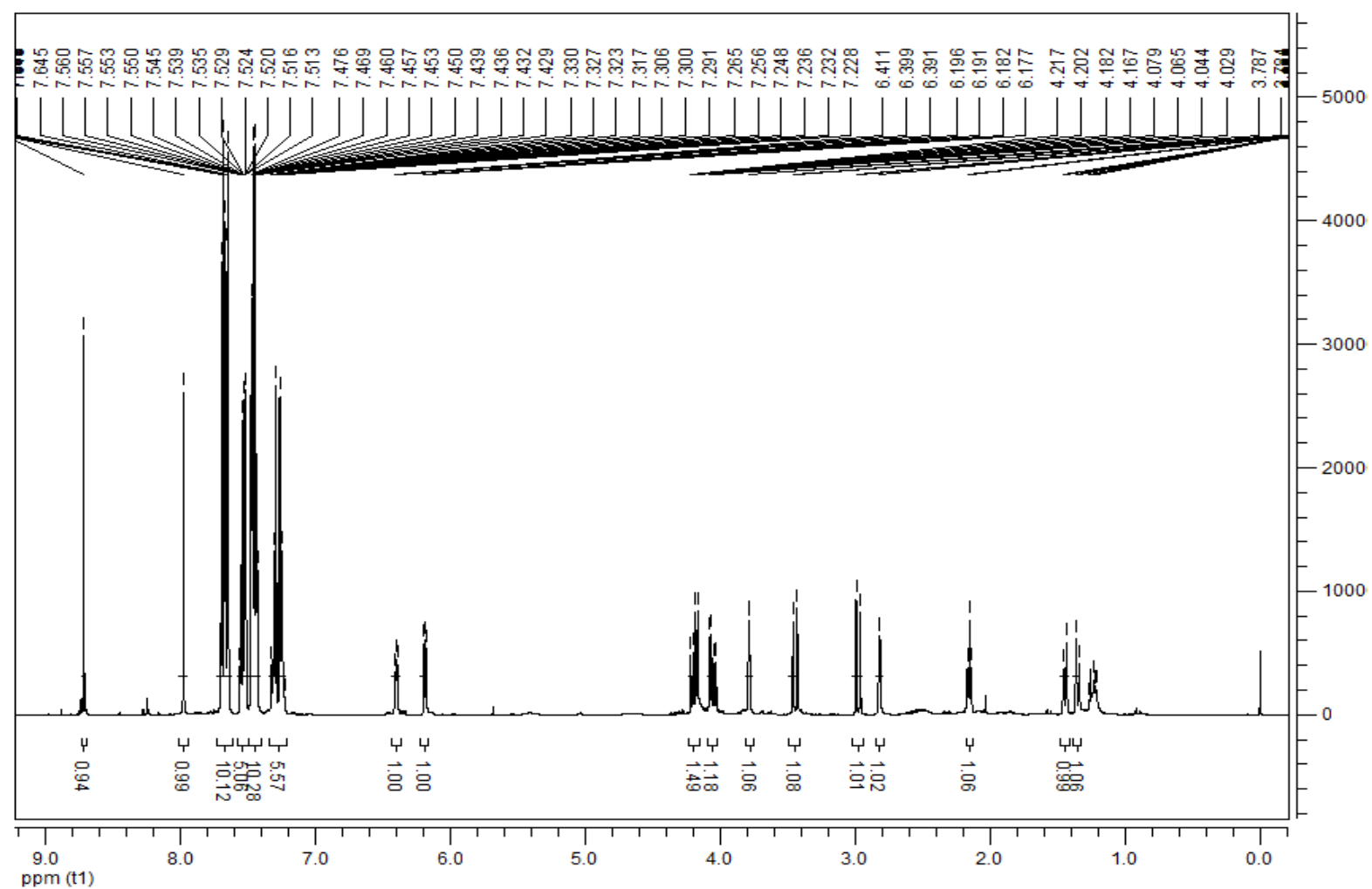
**Espectro 8:** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **14**



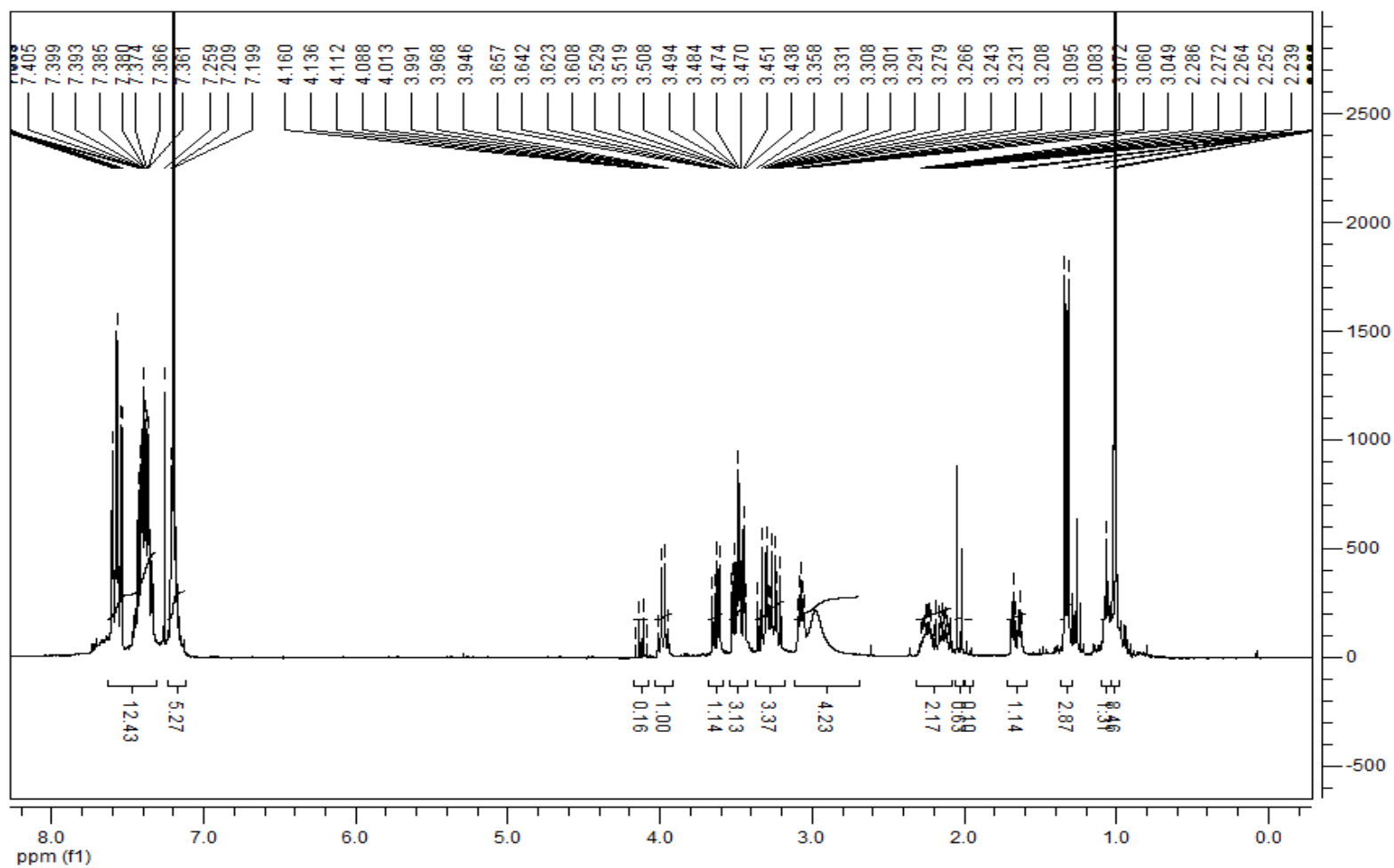
**Espectro 9:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **18**



**Espectro 10:** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **18**



**Espectro 11:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **8b**



**Espectro 12:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto **15'**

## Listagem de Referências

1. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter, *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition, **New York: Garland Science; 2002**
2. <http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/>; acedido a 22/12/2010;
3. <http://www.manualmerck.net/?id=188>; acedido a 22/12/2010;
4. <http://www.apcp.com.pt/index.php?n=cuidados-paliativos&cod=79&subCat=79>; acedido a 22/12/2010;
5. <http://www.aidsportugal.com/tratamentosvih@73.aspx>; acedido a 22/12/2010;
6. M. V. N. Souza *Química Nova* **2003**, 26 (3), 366-372;
7. Aguiar, F. Síntese de homoazanucleósidos derivados de 3,5-bis(hidroximetil)pirrolidinas 2007, tese de mestrado, FCUP;
8. Eusebio Juaristi, *Introduction to stereochemistry and conformational analysis*, Wiley Interscience: New York, **1991**;
9. J. D. Morrison and H.S. Mosher, *Assymetric Organic Reactions*, American Chemical Society: Washington, **1976**, 4-6;
10. Y. Izumi and A. Tai, *Stereo-Differentiating Reactions*, Academic Press: New York, **1977**;
11. E. L. Eliel, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1503;
12. (a) S. Pinheiro, V. F. Ferreira, *Química Nova*, **1998**, 21, (3), 312-318; (b) Gnás, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899;
13. (a) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function*, 4<sup>th</sup> Ed., W. H. Freeman and Company: New York, **2002**; (b) F. Teixeira, J. E. Rodríguez-Borges, A. Melo, M. N. D.S. C. *Chemical Physics Letters*, **2009**, 477, 60-64;
14. (a) J. K. Whitesell, C.-L. Liu, C. M. Buchanan, H.-H. Chen and M. A. Minton, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 551-553; (b) F. Fernández, X. García-Mera, M. L. C. Vale and J. E. Rodríguez-Borges, *Synlett* **2005**, 2, 319; (c) J. E. R. Borges, X. García-Mera, F. Fernández, V. Hugo C. Lopes, A. L. Magalhães and M. Natália D. S. Cordeiro, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10951-10957. (d) M. L. C. Vale, J. E. R. Borges, F. Fernandez, O. Caamaño, X. Garcia-Mera, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9475-9482.

15. (a) L. Stella, H. Abraham, J. Feneau-Dupont, B. Tinant and J. P. De Clercq, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 2603-2606; (b) N. Hashimoto, H. Yasuda, M. Hayashi, Y. Tanabe, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 105-109;
16. (a) P. D. Bailey, D. J. Londebrough, T. C. Hancox, J. D. Heffernan and A. B. Holmes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2543-2544; (b) *Compendium of chiral auxiliary applications* (ed.: Roos, G.), Academic Press, New York, **2002**;
17. M. J. Alves, X. García-Mera, M. Luisa C. Vale, Teresa P. Santos, Fábio R. Aguiar and J. E. R. Borges, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 7595-7597.
18. (a) M. D. García, O. Caamaño, F. Fernández, P. Abeijón and J. M. Blanco, *Synthesis* **2006**, 1, 73-80. (b) M. D. García, O. Caamaño, F. Fernández, C. López and E. De Clercq, *Synthesis* **2005**, 6, 925-932. (c) F. Fernández, X. Garcia-Mera, M. Morales, L. Vilariño, O. Caamaño and E. De Clercq, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9245-9253.
19. (a) F. Fernández, X. García-Mera, C. Lopes, M. Morales, J. E. Rodríguez-Borges, *Synthesis* **2005**, 20, 3549-3554; (b) M. L. C. Vale, J. E. Rodríguez Borges, S. Girão, T. M. C. Pacheco, C. Teixeira, F. Fernandez, X. Garcia-Mera, *Efeito Conjunto de Dois Auxiliares Quirais em Reacções de Aza-Diels-Alder Assimétricas*, **2002**; - *Poster do XIII Congreso nacional de la Sociedad Española de Química Terapéutica*. **2003. Santiago de Compostela, España**
20. (a) J. Wang, Y. Jin, K. L. Rapp, R. F. Schinazi, and C. K. Chu, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1828-1839; (b) S. Nakatani, K. Hidaka, E. Ami, K. Nakahara, A. Sato, J.-T. Nguyen, Y. Hamada, Y. Hori, N. Ohnishi, A. Nagai, T. Kimura, Y. Hayashi and Y. Kiso, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2992-3004; (c) Kasper K. Karlsen, Troels B. Jensen, and Jesper Wengel, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8838-8841; (d) X. Chen, J. Chen, M. De Paolis and J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4397-4408;
21. H. S. Kim and K. A. Jacobson, *Organic Letters* **2003**, 5 (10), 1665-1668;
22. T. Y. S. But and P. H. Toy, *Chemical Asian Journal*, **2007**, 2, 1340-1355;
23. (a) F. Fernández, X. García-Mera, C. López, G. Rodríguez, J. E. Rodríguez-Borges, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4805-4815; (b) O. Caamaño, F. Fernández, X. García-Mera and J. E. Rodríguez-Borges, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 4123;
24. G. Kretzschmar and W. Stahl, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6341-6358;
25. (a) P. Duhamel, D. Cahard, Y. Quesnel, and J.-M. Poirier *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2232; (b) D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, and



M. Lautens *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540-7552; (c) R. E. Donaldson, P. L. Fuchs *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2108 (d) E. J. Corey, A. Venkateswarlu *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190; (d) E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455;

**26.** <http://pt.wikilingue.com/es/Antineopl%C3%A1sico>; acedido a 22/12/2010;